



Universitat de València

Facultat de Medicina i Odontologia

## **ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA MUCOSA RESPIRATORIA POST INTUBACIÓN OROTRAQUEAL**

### **DOCTORANDO:**

ALBERTO ALFARO RUBIO

### **DIRECTORES:**

PROFA. DRA. CARMEN CARDA BATALLA

PROF. DR. MIGUEL ARMENGOT CARCELLER



El trabajo titulado

**“ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA MUCOSA  
RESPIRATORIA POST INTUBACIÓN OROTRAQUEAL”**

que se presenta en esta memoria, ha sido realizado por el licenciado en Medicina y Cirugía Don Alberto Alfaro Rubio bajo nuestra supervisión.

Dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa como TESIS DOCTORAL.

Y para que conste a los efectos oportunos, realizamos esta declaración en Valencia a 12 de junio 2012.

Carmen Carda Batalla

Miguel Armengot Carceller



## AGRADECIMIENTOS:

*“...Nuestro tiempo se reduce a un patrón y la moneda del día se acuña con horas...quién regala sus horas, de hecho regala su dinero...” (Benjamín Franklin).*

No puedo sino agradecer a todos aquellos que han prestado algo de su tiempo para poder llevar a cabo este trabajo.

Gracias al personal técnico del departamento de anatomía patológica del hospital clínico (Elena Carcelen y Carmen Beitia) en aquellos momentos iniciales por el tiempo que me prestasteis con los cortes de las preparaciones.

Gracias a Miguel Armengot por todo el tiempo gastado de su paciencia y su gran optimismo.

Gracias a Jose Ramón Alba y a mis compañeros del I.V.O. (Carlos Guillén, Onofre Sanmartín, Eduardo Nagore y Carlos Serra) por el tiempo de sus continuos recordatorios, a modo de “Pepitos Grillo”, para terminar esta tesis .

Gracias a Paloma Botella por el tiempo que ha tenido que quitar a su familia para ayudarme en la parte numérica de este trabajo.

Gracias infinitas a Carmen Carda por el tiempo también infinito que ha dedicado a cada una de las partes de este trabajo, pero sobre todo gracias por ser mi amiga y haber estado ahí en esos momentos importantes de mi vida.

Gracias a mi madre, Isabel y a mis hermanos Fernando y Antonio por el tiempo que me han prestado en el apoyo continuo en cada uno de mis propósitos.

Gracias a Irene, mi mujer y a Jorge, mi hijo, por todo el tiempo que les he quitado como marido y como padre.



Si pudiera regalar tiempo...  
Se lo regalaría a mi padre.





INDICE GENERAL.....	9
INDICE DE ABREVIATURAS.....	13
1. INTRODUCCIÓN .....	17
1.1. Antecedentes morfofuncionales.....	19
1.1.1. La vía aérea.....	19
1.1.1.1. Anatomía de la tráquea.....	20
1.1.1.2. Estructura histológica de la tráquea.....	22
1.1.2. El sistema mucociliar.....	25
1.1.2.1. El cilio en el aparato respiratorio.....	28
1.1.2.2. Secreción de las vías aéreas.....	36
1.1.2.3. Mecanismos de aclaramiento y flujo del moco respiratorio.....	38
1.1.2.4. Ultraestructura ciliar y su patología.....	40
1.1.2.5. Otros factores modificadores de la función ciliar.....	43
1.1.3. Otros mecanismos de defensa.....	46
1.2. Antecedentes del problema clínico: intubación versus traqueotomía.....	60
1.2.1. Traqueotomía.....	61
1.2.2. Intubación orotraqueal.....	63
1.2.2.1. Valoración previa a la intubación.....	65
1.2.2.2. Materiales necesarios para intubación	

endotraqueal.....	66
1.2.2.3. Maniobras de intubación.....	68
1.2.2.4. Fallos de la intubación endotraqueal.....	70
1.2.2.5. Cuidados después de la intubación.....	71
1.2.3. Complicaciones de la intubación.....	71
1.3. Justificación de la tesis doctoral.....	73
1.4. Hipotesis de trabajo .....	75
 2. OBJETIVOS.....	 77
 3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	 81
 3.1. Selección de pacientes.....	 83
3.2. Datos clínicos de interés.....	84
3.3. Procesado para estudio estructural.....	84
3.4. Estudio estadístico.....	87
 4.RESULTADOS.....	 89
 4.1. Tipos de pacientes biopsiados y condicionantes clínicos.....	 92
4.1.1. Género.....	92
4.1.2. Edad.....	92
4.1.3. Hábitos tabaco / alcohol.....	94
4.1.4. Patologías víricas.....	95

4.1.5. Patología neoplásicas.....	96
4.2. Modificaciones de la estructura traqueal.....	96
4.2.1. Preservación del epitelio.....	97
4.2.2. Conservación del epitelio pseudoestratificado...	99
4.2.3. Metaplasia del epitelio.....	100
4.2.4. Conservación de cilios.....	102
4.2.5. Otras alteraciones.....	104
4.3. Modificaciones ultraestructurales del sistema ciliar.....	108
4.4. Correlaciones de las modificaciones traqueales con los factores clínicos.....	136
4.4.1. Conservacion del epitelio.....	145
4.4.2. Conservacion de cilios.....	146
4.4.3. Conservacion de epitelio pseudoestratificado....	149
4.4.4. Presencia de metaplasia.....	150
5. DISCUSIÓN.....	151
6. CONCLUSIONES.....	163
7. BIBLIOGRAFÍA.....	167



- ACTH:** hormona adenocorticotropa
- AMP:** adenosin monofosfato
- ATP:** adenosin trifosfato
- ATPasa:** adenosin trifosfatasa
- APC:** célula presentadora de antígeno
- BALT:** tejido linfoide asociado a los bronquios
- CAM:** moléculas de adhesión celular
- CCR:** receptor para quimioquinas
- DCP:** discinesia ciliar primaria
- DCS:** discinesia ciliar secundaria
- ECP:** proteína cationica de eosinófilos
- Fc:** fragmento cristizable
- Fc ε RI:** receptor de alta afinidad para IgE
- GM-CSF:** factor estimulador de colonias macrófagos granulocitos
- HLA:** antígeno leucocitario humano
- IFN:** interferon
- Ig:** inmunoglobulina
- IL:** interleucina

**ICAM:** molecula intercelular de adhesión

**kDa:** kilodaltons

**LT:** leucotrienos

**M:** molar

**MALT:** tejido linfoide asociado a mucosas

**MHC:** complejo mayor de histocompatibilidad

**nm:** nanometro

**NF $\kappa$ B:** factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B

**OR:** odds ratio

**ORL:** otorrinolaringología

**PAF:** factor liberador de plaquetas

**PDGF:** factor de crecimiento derivado de las plaquetas

**PG:** prostaglandinas

**RNA:** acido ribonucleico

**RANTES:** regulado tras la activación, células T normales expresado y secretada

**SDCP:** síndrome de discinesia ciliar primaria

**TCR:** receptor de linfocito T

**TH:** linfocito T helper

**TS:** linfocito T supresor

**TGF:** factor de transformación de crecimiento

**VHB:** virus de la hepatitis B

**VHC:** virus de la hepatitis C

**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

**VIP:** péptido intestinal vasoactivo





## 1.INTRODUCCIÓN



El mantenimiento de las características morfo-funcionales de la vía aérea es imprescindible para el normal desarrollo de nuestras actividades orgánicas. Una vía aérea permeable permite la entrada, durante la inspiración, del aire que requerimos para el proceso de intercambio gaseoso que se va a desarrollar en nuestros pulmones. De igual manera posteriormente, en el proceso espiratorio, va a permitir la salida hacia el exterior del aire, que de esta manera elimina el anhídrido carbónico que se ha obtenido como resultado del normal proceso de respiración celular en todos nuestros órganos y tejidos. Cualquier impedimento que dificulte el mantenimiento de la vía aérea va a comportar serias dificultades para la vida.

## 1.1. ANTECEDENTES MORFOFUNCIONALES

### 1.1.1. La vía aérea

El aparato respiratorio se diferencia desde la pared ventral de intestino anterior que da lugar a la toda la capa endodérmica, iniciándose este proceso aproximadamente a las cuatro semanas desde el momento de la fecundación. De este esbozo inicial de aparato respiratorio se desarrolla el epitelio de revestimiento interno de la laringe, la tráquea y los bronquios, al igual que los pulmones. El componente cartilaginoso y muscular de la tráquea y los pulmones derivan del mesodermo. Posteriores transformaciones y maduraciones de las células llevan a la diferenciación y correcta función de lo que será el aparato respiratorio adulto.

Pero las características anatómicas del aparato respiratorio en el niño son similares a las del adulto, en líneas generales, dado que su estructura básica está ya presente en el momento del nacimiento (1-3). La laringe del niño tiene como características diferenciales una estructura

cartilaginosa menos consistente, una submucosa más laxa y un espacio subglótico más estrecho, particularidades que implican a las manifestaciones clínicas de las laringitis, que en el niño son más disneizantes (4-5).

La misión principal del aparato respiratorio es aportar  $O^2$  a la sangre y retirar  $CO^2$  del torrente venoso. Para ello es preciso que el aire que ocupa los alveolos, que son la fuente de oxígeno y destino del anhídrido carbónico, se renueven constantemente por medio de la ventilación. La ventilación es el proceso por el cual se produce el intercambio gaseoso entre la atmósfera y los alveolos y son las vías aéreas las que permiten su paso. Concretamente la vía aérea superior, la que acondiciona el aire, está constituida por la nariz, la faringe, la laringe y la parte superior de la tráquea (2, 6-7).

#### *1.1.1.1. Anatomía de la tráquea*

La tráquea es un conducto cartilaginoso y membranoso situado en el mediastino, cuya luz debe estar siempre abierta para permitir el paso del aire durante la respiración. Este conducto comienza a la altura de la vértebra cervical sexta, en donde continúa a la laringe, y termina en la parte superior de la quinta vértebra dorsal. Su longitud, en el adulto, es de unos 10 a 12 centímetros y su diámetro transversal oscila entre 14 y 18 milímetros. La tráquea acaba en una zona de bifurcación llamada carina desde donde nacen los bronquios denominados principales o extrapulmonares, un bronquio pulmonar derecho y otro izquierdo (6)

En la tráquea se puede distinguir una corta porción cervical, por delante de la cual se encuentra el istmo de la glándula tiroides, y una porción torácica, la más larga.

Esta última está relacionada con los grandes troncos del cayado de la aorta: el tronco braquiocefálico y la arteria carótida primitiva derecha, por delante y a la derecha; y la carótida primitiva izquierda, por delante y a la izquierda. El tronco venoso braquiocefálico izquierdo, en su busca del tronco homónimo derecho para formar la vena cava superior, cruza la tráquea por delante y algo por encima del cayado de la aorta (figura 1) (8-9).

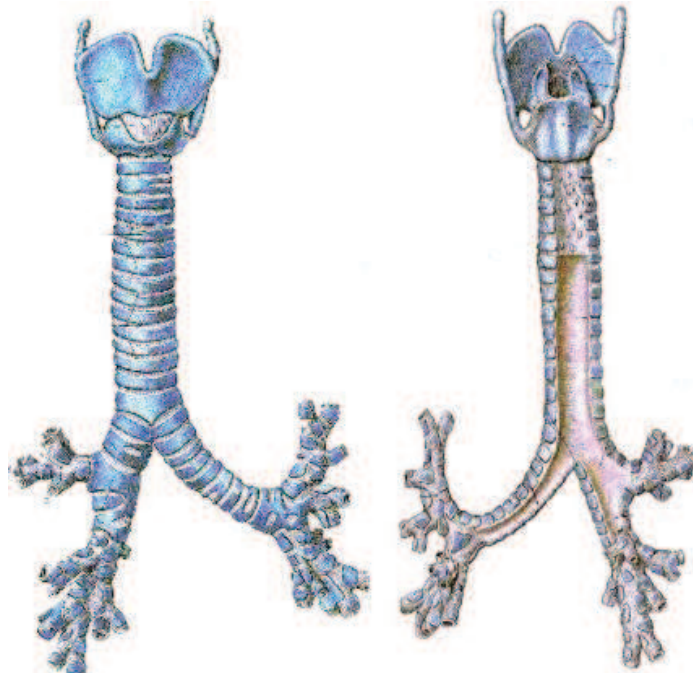


figura 1

Anatomía traqueal y del inicio de la vía aérea intrapulmonar en visión frontal, en superficie y tras una sección

La tráquea queda irrigada fundamentalmente por la arteria tiroidea inferior, presentando uniones con la arteria tiroidea superior. Los bronquios y la bifurcación traqueo-bronquial reciben una vascularización directa de la aorta a través de las arterias bronquiales. Presentan a su vez numerosas anastomosis con las arteras pulmonares. Y finalmente la inervación de la tráquea corre a cargo del nervio vago y tronco simpático.

Los linfáticos de la tráquea drenan principalmente en las redes linfáticas del cuello, pero también tienen uniones con el sistema linfático del tórax. A lo largo de la tráquea se observan ganglios de pequeño tamaño a partir de los que se distribuyen fibras nerviosas hacia el músculo liso de su pared posterior. Los nervios sensitivos que finalizan en la mucosa son las vías aferentes para el reflejo de la tos.

#### *1.1.1.2. Estructura histológica de la tráquea*

La estructura tubular flexible de la tráquea esta reforzada por una serie de anillos de cartílago hialino con forma de "C" que rodean sus caras anterior y laterales. Estos anillos de cartílago están separados entre sí por espacios en los que existe tejido conjuntivo fibro-elástico que también rodea a dichos anillos. La pared posterior de la tráquea carece de armazón cartilaginoso y, en su lugar, se observa una gruesa banda de músculo liso orientado transversalmente que se mezcla en sus extremos con la capa de tejido conjuntivo denso que queda por fuera de los cartílagos (figura 2) (10,11).

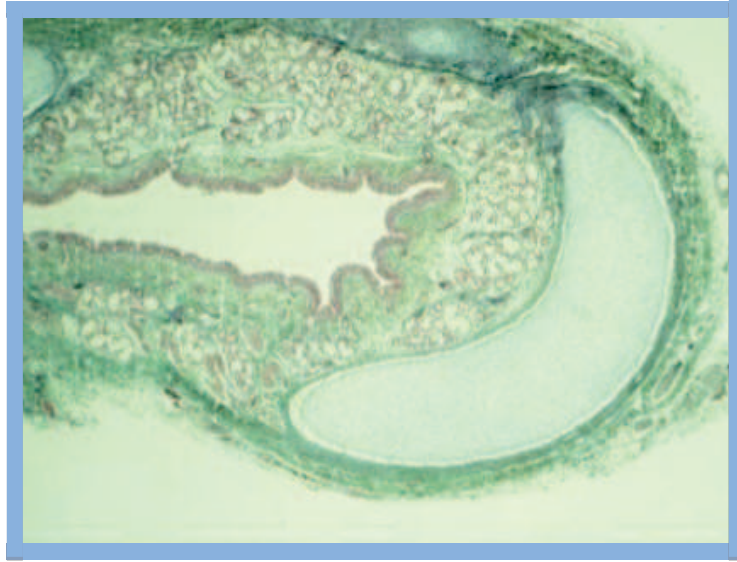


figura 2

Estructura histológica de la tráquea, sección transversal. Epitelio tapizando la luz, conjuntivo subyacente con riqueza glandular y refuerzo cartilaginoso incompleto en la cara posterior (aumentos originales 40x, tricrómico)

La luz traqueal está revestida por un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado cuya lámina propia es excepcionalmente gruesa. Las poblaciones celulares que se pueden encontrar en este epitelio, enumerándolas desde las más abundantes a las menos numerosas, según Bloom Fawcett (12), son:

- 1) Células ciliadas: en su citoplasma apical encontramos múltiples expansiones de carácter ciliar junto con algunas puntuales microvellosidades. En la parte superior de la tráquea suponen el 30% de la población celular total del epitelio
- 2) Células caliciformes: cuya región apical expandida está repleta de gránulos de mucina estrechamente agrupados y de baja densidad electrónica. Estas suponen en la misma

localización el 28% de la población celular total del epitelio

3) Células basales: que por su forma piramidal y su núcleo en el tercio basal de epitelio determinan el típico aspecto pseudoestratificado. Son las células capaces de diferenciarse para sustituir a las células ciliadas o caliciformes que han sufrido daño o se han desprendido. Estas suponen el 29% de la población total del epitelio de la tráquea

4) Células de Kulchitsky: situadas también en la capa basal y que son las encargadas de la función neuroendocrina

5) Células secretoras serosas

6) Células intermedias con microvellosidades

7) Células migratorias: linfocitos y leucocitos, que atraviesan el epitelio desde el conjuntivo de la lámina propia

Esta lámina propia, situada entre el epitelio y el cartílago, está formada por tejido conjuntivo muy rico en fibras elásticas y contiene numerosas glándulas cuyos conductos se abren en la superficie del epitelio y su primera parte está revestida por un epitelio idéntico al traqueal. Estas glándulas eliminan su contenido sero-mucoso produciendo un manto de moco en la superficie epitelial de la tráquea que desempeñan un importante papel en el atrapamiento de polvo y otros tipos de partículas como también protección frente a humos tóxicos potencialmente lesivos. El movimiento de los cilios desplaza continuamente el manto de moco hacia la faringe, en donde es deglutido junto a la saliva.

Por debajo del epitelio traqueal se observa la delicada trama de vasos linfáticos, arteriales y venosos así como la innervación, que hemos descrito en el apartado anterior (13-16).



### 1.1.2. El sistema mucociliar

Los cilios son estructuras fundamentales en la función respiratoria de tal forma que muchas veces las manifestaciones clínicas de una patología recidivante están directamente relacionadas con el número o la función anormales de los cilios de las vías aéreas.

La secuencia temporal de acontecimientos que se inicia con el reconocimiento de la estructura del cilio respiratorio, profundizando en su fisiología y llegando finalmente a su patología es de gran interés, ya que se trata de una historia completa que nos permite entender en profundidad el concepto del sistema mucociliar, en sus aspectos estructurales, funcionales y como de la anormalidad de los mismos se deriva una importante patología.

El sistema de transporte mucociliar es el más importante mecanismo de defensa de todas las vías aéreas. Su conocimiento comenzó con la observación grosera del movimiento ciliar y, ciertamente, el modo en el que estos conocimientos iban progresando es sorprendente. El descubrimiento de los cilios fue posible gracias al desarrollo del microscopio. Según Antweiler fue Johannes Ham, un estudiante de Leiden, el primero en observar el movimiento ciliar en el hombre en 1677. Este hallazgo fue confirmado por Van Leeuwenhoek en el fluido seminal. Antonio de Heide en Holanda descubrió el movimiento ciliar en el mejillón en 1684. Según Sharpey, Otto Frederick Müller acuñó el nombre de cilio en 1773 (17-24).

Sin embargo, no fue hasta la primera mitad del siglo XIX cuando se reconoció el significado del epitelio ciliado como un mecanismo de limpieza de las vías aéreas, gracias a los trabajos de Purkindje y Valentín en Breslau y de Sharpey en Londres. Descubrieron el papel de los cilios

como propulsores de flúidos a lo largo de una superficie. Sus trabajos marcaron el comienzo de una larga serie de estudios que llevaron al actual conocimiento del sistema de aclaramiento mucociliar respiratorio. En una clásica monografía de Gray publicada en 1928 se recogen todas las observaciones sobre la motilidad ciliar realizadas hasta entonces. Esta monografía contribuyó al desarrollo de una intensa actividad investigadora sobre los cilios, notablemente con los trabajos de Hilding, Lucas y Douglas y Proetz, que estudian la actividad ciliar en las vías aéreas altas. Además de aportar información detallada acerca del papel del cilio en el aclaramiento mucociliar nasal, los trabajos de Lucas y Douglas permitieron llegar a la importante conclusión de que el moco es propelerido por los extremos de los cilios, los cuales se mueven en una capa de secreción fluida de baja viscosidad situada bajo el moco.

Hilding fue el primero en describir las vías de aclaramiento mucociliar nasal y obtuvo un éxito singular al demostrar la energía de arrastre del epitelio ciliado. En sus experimentos pudo observar que se producía una disminución de la presión de 40 mm de agua al conectar tráqueas de gallina cerradas por un tapón mucoso y conectadas a un manómetro de tubo en U. Hilding continuamente propagaba la importancia del epitelio ciliado en la patogénesis de muchas enfermedades y potenciaba su investigación clínica.

El descubrimiento de la microscopía electrónica dio un nuevo impulso al estudio de los cilios. Jakus y Hall en 1951 observaron que el cilio del paramecio contenía 11 fibras longitudinales. Engström este mismo año aportaba resultados similares en los cilios de la tráquea de los mamíferos. La ultraestructura ciliar tal como la conocemos actualmente fue descubierta por Fawcett y Porter en 1954.

Gracias al desarrollo de la microscopía electrónica y a los avances en otras muchas áreas de la ciencia se progresó considerablemente en la comprensión de la fisiología ciliar. En 1959 Afzelius descubrió que los brazos de dineína eran la estructura ciliar que producía la fuerza que movía los cilios y flagelos (“dine”= fuerza e “ina”= proteína).

En 1965 Satir lanzó la hipótesis de los microtúbulos deslizantes como mecanismo básico de la motilidad ciliar. Los avances bioquímicos permitieron a Gibbons en 1965 localizar actividad ATPasa en los brazos de dineína, descubrimiento que publicó en un trabajo cuyo título es sumamente expresivo “Chemical dissection of cilia”. Añadiendo ácido tánico a las técnicas de fijación tisular Mizuhira y Futaesaku descubrieron en 1972 que los microtúbulos del axonema ciliar estaban formados por un número determinado de protofilamentos. Esta misma técnica es también utilizada en la actualidad para mejorar la visualización de los brazos de dineína (17-19, 23-24) .

El transporte mucociliar es el más primitivo y esencial de los mecanismos de defensa del tracto respiratorio. Gracias a su normal funcionamiento se consigue una superficie húmeda y relativamente limpia de toda la mucosa respiratoria. El sistema de transporte mucociliar nasal en particular juega un papel preponderante en la depuración del aire inspirado y, por lo tanto, en el mantenimiento de la salud del organismo entero.

En las fosas nasales se produce el principal depósito de partículas extrañas, dependiendo este fenómeno del diámetro de las partículas inhaladas. Las partículas cuyo diámetro oscila entre 1 y 10 micras se depositan preferentemente en la nariz. La fuerza de los cilios y las propiedades adhesivas del moco son tan importantes que incluso partículas de 0.5 milímetros de diámetro son transportadas por este sistema. También las bacterias son

atrapadas y depuradas rápidamente antes de penetrar y establecerse en el epitelio. La protección frente a los virus no parece ser tan eficaz, dado que algunos virus pueden incluso poseer una especial afinidad por los receptores ciliares. La eficacia de este mecanismo depende del sistema mucociliar de autolimpieza sin el cual el filtro nasal perdería rápidamente su función y expondría a la contaminación a las vías aéreas inferiores (25-27).

Desde el punto de vista filogenético este sistema combina dos de los más primitivos logros de la naturaleza: la producción de moco, ya presente en las algas primitivas, y los principios de locomoción y transporte por el movimiento de los cilios, realizado a la perfección en algunos protozoos. Dos son, por lo tanto, los elementos fundamentales del sistema mucociliar: los cilios y las secreciones respiratorias. La interacción entre ambos generará el funcionamiento del sistema: el aclaramiento mucociliar.

#### *1.1.2.1. El cilio en el aparato respiratorio*

Las fosas nasales, senos paranasales, oído medio, trompas de Eustaquio, rinofaringe, parte de la laringe, tráquea y bronquios, hasta los bronquiolos terminales, están cubiertos por un epitelio pseudoestratificado ciliado. Cada célula posee entre 50 y 200 cilios, sobre los que se dispone una capa de secreción.

Los cilios del epitelio respiratorio son proyecciones delgadas, largas y móviles -con motilidad intrínseca- que surgen de la superficie luminal de la célula. Miden de 4 a 6 micras de longitud y 0.3 de diámetro, aunque son más cortos en los bronquios terminales. Deben batir en un medio líquido o mueren. En el hombre, además de en las células del epitelio respiratorio, los cilios funcionan en vías genitales femeninas, en el epéndimo, en los receptores

neurosensoriales cocléo-vestibulares, a nivel retiniano y en las células olfatorias.

La estructura ciliar es la misma en toda la escala biológica. Básicamente consta de tres partes: la porción motora o axonema, el cuerpo basal o cinetosoma y la membrana ciliar (figura 3) (12-16).

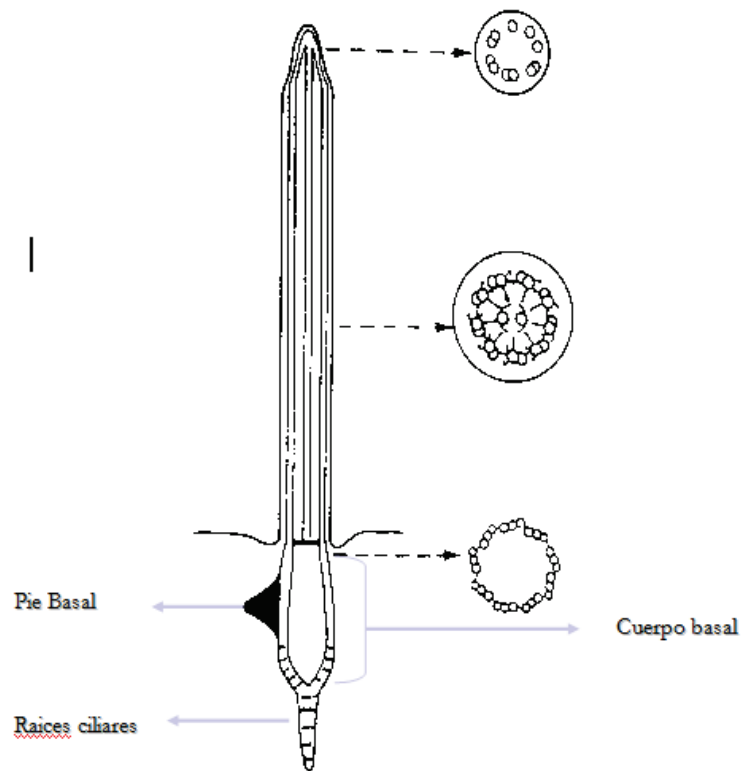


figura 3

Esquema de un corte longitudinal del cilio, que muestra la variabilidad del axonema según el nivel de corte

El axonema es el tallo ciliar que se proyecta desde el citoplasma apical de la célula rodeado por la membrana plasmática.

Está constituido por un sistema de parejas de microtúbulos ordenados con el patrón típico 9+2: nueve dobletes en situación periférica formados por los microtúbulos A y B, así como por un par central que está rodeado por la denominada vaina central. El microtúbulo A es el más externo, es completo y está formado por 13 protofilamentos; el B es un microtúbulo incompleto con solo 10 u 11 protofilamentos, y esta lateralmente unido al A. Algunas áreas de la zona de unión de las dos subunidades A y B contienen tektina, la cual está estrechamente unida a los filamentos intermedios.

La tektina parece jugar un papel importante en la estabilidad estructural de los microtubulos porque las dos subunidades se separan en su ausencia (figura 4).

La principal proteína estructural de los dobletes es la tubulina, con base monomérica redondeada de 4 nanómetros de diámetro que se une a otro monómero formado por heterodímeros de  $\alpha$  y  $\beta$  tubulina, y estos a su vez se agregan para dar origen al microtúbulo. Los microtúbulos terminan cerca del extremo del cilio, a menudo a distintos niveles, por lo que no todas las secciones transversales muestran un patrón idéntico al de 9+2. Este hecho es importantísimo y a tener en cuenta a la hora del diagnóstico morfológico de las alteraciones ciliares.

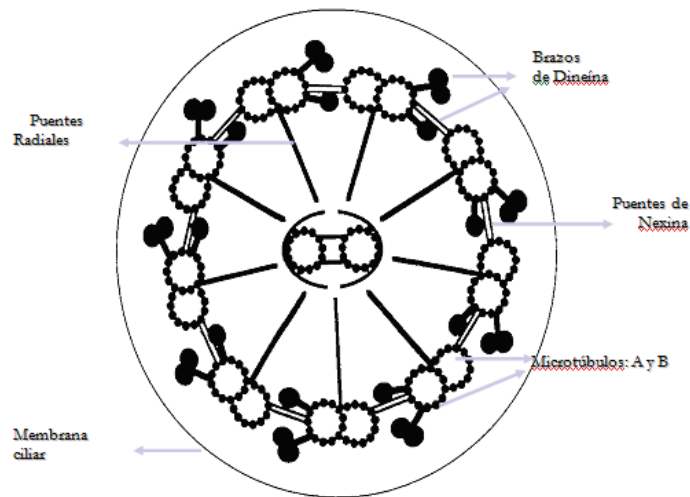


figura 4

Esquema de un corte transversal del axonema y sus envolturas realizado en el nivel de estudio habitual: el tercio medio del cilio

Tanto los dobletes periféricos como el par central se unen entre sí por tres tipos distintos de enlaces:

Los brazos de dineína son dos cortas proyecciones lineales que parten del microtúbulo de cada par periférico. Los dos brazos, uno externo más largo y con dos inflexiones, y otro interno, están orientados hacia la subunidad B del doblete vecino. Los brazos de dineína están compuestos de 9 polipéptidos, incluyendo 2 cadenas pesadas de ATPasa por brazo. Funciona como una adenosina trifosfatasa (ATPasa), que es altamente específica para el ATP y debe unirse con el magnesio para que se produzca el movimiento ciliar.

Los puentes de nexina son ligamentos elásticos que unen entre sí los dobletes periféricos, y están formados por una proteína, la nexina. Y los puentes radiales o rayos: son estructuras polipeptídicas que unen el microtúbulo a cada par periférico con el anillo que rodea el par central.

El cilio experimenta cambios estructurales a lo largo de su longitud. En su extremo, los dobletes periféricos se vuelven únicos por la pérdida de la subunidad B. En la base, los microtúbulos centrales y los brazos de dineína terminan a nivel de la superficie celular, pero cada doblete periférico se transforma en un triplete, por adición de un tercer microtúbulo incompleto, el C, que se une a la subunidad B. En el extremo ciliar el único microtúbulo existente se introduce en un complejo transmembrana llamado corona ciliar. Esta presenta de tres a siete “garras” que permiten el ajuste mecánico o químico entre el cilio y la capa de moco durante el movimiento ciliar efectivo. Cerca de la base ciliar se encuentra otro complejo transmembrana: el collar ciliar, donde existe abundante centrina, una proteína que se une al calcio.

El cuerpo basal es la parte del cilio situada por debajo de la superficie celular. Está constituido por 9 tripletes periféricos de microtúbulos. De él parten unas fibras (radículas o raíz ciliar) que penetran en el citoplasma y se comportan como un sistema de fijación del cilio (figura 5).



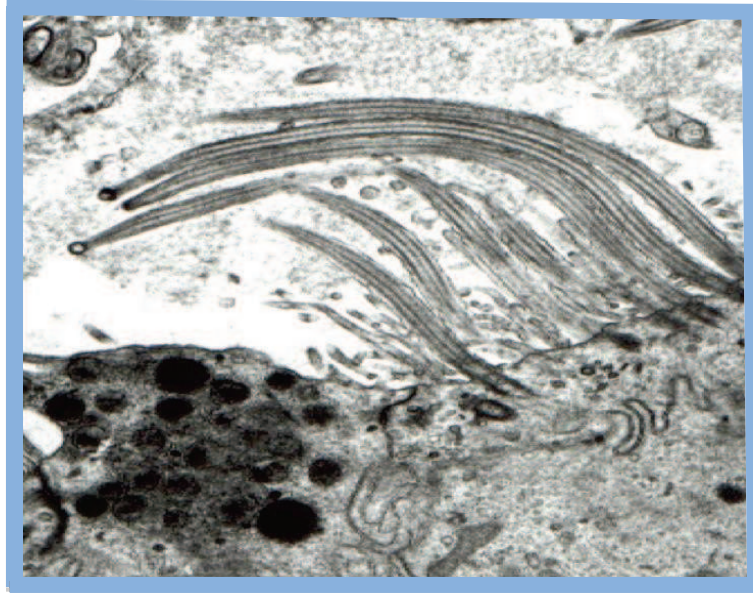


figura 5

Ultraestructura del borde apical de una célula ciliada y una célula mucosecretora, con importantes relaciones intercelulares (desmosomas e interdigitaciones) (aumentos originales 8000x)

El cuerpo basal tiene un pie (“pie basal”) con una punta estrecha que se dirige en la dirección del movimiento efectivo del cilio. Esta estructura del cuerpo basal es idéntica a la del centriolo de la mitosis en el núcleo celular y está en relación con el proceso de ciliogénesis, durante el cual numerosos centriolos emigran hacia el borde apical de la célula y de ellos nace cada cilio.

La membrana ciliar es una prolongación de la membrana celular. Presenta características especiales en la composición de lípidos y proteínas para poder controlar el medio ambiente iónico del cilio. En la punta se encuentra la corona ciliar o cúpula, que es la que durante el

movimiento ciliar va a contactar con la capa de moco propulsándolo hacia delante.

Los cilios respiratorios baten constantemente a una frecuencia media de 1000 batidas/minuto y mueven los materiales de su superficie a una velocidad variable de entre 3 y 25 milímetros/minuto, dependiendo de la localización y de las condiciones ambientales. Es altamente característica la moción bifásica, que consiste en un movimiento rápido efector y un movimiento más lento de recuperación, siendo la duración relativa de ambas fases de 1:3. El pie basal y un plano perpendicular a los dos microtúbulos centrales indican cuál es la dirección del movimiento ciliar eficaz.

Durante el movimiento efector el extremo del cilio alcanza la capa más superficial de la secreción o capa de gel, en la que se depositan los materiales extraños inhalados, de forma que es propulsada en la dirección del movimiento efectivo. El movimiento ciliar se produce por un deslizamiento de los microtúbulos periféricos entre sí según la teoría del microtúbulo deslizante, procediendo la energía necesaria de los brazos de dineína. Los brazos radiales actuarían transformando el deslizamiento de los microtúbulos en flexión de los cilios al actuar como una palanca de resistencia entre los mismos (28-34).

La batida del cilio respiratorio está controlada por dos mecanismos, probablemente independientes: el primero utiliza 3'5' adenosina monofosfato cíclico (AMPc), de manera que al aumentar el AMPc se incrementa el ATP. Y el segundo depende de los cambios en el calcio intracelular, mediante un sistema calcio-calmodulina dependiente.

La finalidad de la batida ciliar en la vía aérea es el transporte de moco y del material sobre él depositado hacia

la faringe, desde las fosas nasales y el árbol traqueobronquial, para de esta manera ser deglutido y así eliminado. La realización de este fin depende de :

- cantidad y viscoelasticidad del moco y del fluido periciliar
- número de células ciliadas
- frecuencia de batida ciliar
- coordinación de la batida ciliar dentro de una misma célula y entre las células adyacentes.

Una palabra clave en la coordinación de la motilidad es el término “metacronal”. Cuando la superficie de un área ciliada se ve al microscopio se observan ondas que se parecen a campos de trigo batidos por el viento. Una sección paralela a las ondas de la membrana mucosa mostraría a todos los cilios batiendo en la misma fase: es la llamada “sincronía” (28, 30).

En todas las otras secciones los cilios estarían en diferente fase pero de forma organizada: el siguiente cilio en la fila también está en la siguiente fase del ciclo de batida. Así se evita la colisión ciliar en diferentes fases del movimiento es la denominada sincronía, ondas metacronales o coordinación metacronal (figura 6).

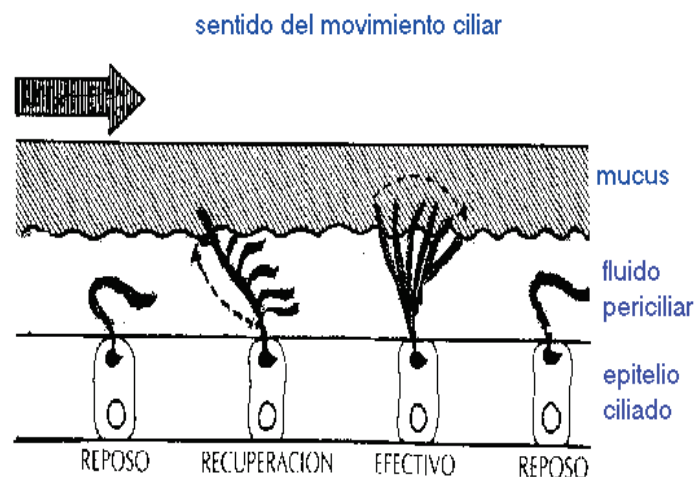


figura 6

Representación esquemática de la batida ciliar y el transporte mucociliar

Onda de recuperación: el cilio comienza el movimiento desde la posición de reposo, en el sentido de las agujas del reloj, hacia la izquierda

Onda efectiva: el cilio se extiende y bate hasta alcanzar la posición de reposo. Se mueve hacia la derecha propulsando al moco en esta dirección

#### 1.1.2.2. Secreción de las vías aéreas

El otro componente esencial para el funcionamiento del sistema son las secreciones de las vías aéreas, ya que sin moco los cilios no baten. El moco es un fluido complejo y heterogéneo constituido en su mayor parte por agua. El resto lo forman glicoproteínas (también llamadas mucinas o mucoproteínas), lípidos, inmunoglobulinas, enzimas proteolíticas, DNA, actina y electrolitos. El volumen normal de secreción de moco en las vías aéreas oscila entre

0.1 a 0.3 mililitro por kilo de peso y día. Se origina principalmente de las células caliciformes y de las glándulas serosas y seromucosas de la submucosa. Otras células epiteliales y la trasudación desde la sangre contribuyen también, aunque en menor proporción, a la formación de la secreción respiratoria.

Los cilios no pueden transportar material alguno en ausencia de moco o un equivalente. Su papel es altamente específico, ya que en ausencia del moco suficiente el sistema falla y con la adición de moco o su equivalente se restaura la normal función de aclaración. La motilidad ciliar persiste varias horas tras la muerte, pero progresivamente el aclaramiento se hace irregular e ineficaz, probablemente por alteraciones en las características del moco (28-30).

Además de la implicación directa del moco en el transporte mucociliar, en la mucosa nasal cumple otras funciones:

- atrapamiento de las sustancias inhaladas
- protección del epitelio frente a las bajas temperaturas y la baja humedad
- reacción química con gases inhalados y aerosoles
- y reacción con los virus atrapados, dado que las glicoproteínas contienen ácido siálico y este atrapa a las hemaglutininas de los virus influenzae A y B.

El moco posee una naturaleza heterogénea, que se constituye en dos capas distintas. En 1934 Lucas y Douglas dedujeron que debían existir dos capas distintas de secreciones: una lámina superficial y viscosa de moco o capa de gel y una capa subyacente de líquido periciliar seroso o capa de sol, de 6-8 micras de espesor. La capa superficial o de gel actuaría como una banda transportadora que se mueve a lo largo de los extremos de los cilios.

Esta capa atrapa las partículas inhaladas y resulta tan adherente que estas partículas quedan adheridas a ella con un mínimo contacto. Tiende a formar una capa continua, aunque en muchas áreas es discontinua. Procede de la secreción de las células caliciformes y las glándulas submucosas (31-34).

Los cilios están rodeados por una capa de líquido periciliar más fluido o capa de sol que permite la movilidad ciliar. El espesor de esta capa se aproxima a la longitud de los cilios y se mantiene dentro de unos límites estrechos merced a la formación de la capa de gel. Es una capa acuosa, continua, de baja viscosidad, que se origina a partir de la trasudación epitelial y del transporte activo de iones a través de las células epiteliales con el consiguiente flujo pasivo de agua. El espesor de la capa periciliar es un factor clave para el éxito del aclaramiento del moco por el cilio. Si la capa periciliar es demasiado profunda los cilios y el moco no pueden interactuar y si es muy delgada el moco afecta al tallo del cilio e impide un patrón de batida ciliar efectivo.

#### *1.1.2.3. Mecanismos de aclaramiento y flujo de moco*

En circunstancias normales dependemos del sistema mucociliar para aclarar el árbol traqueobronquial y las fosas nasales de sus secreciones y partículas depositadas. Hay otros mecanismos capaces de suplir parcialmente a este sistema cuando no funciona: los macrófagos alveolares, la tos y los estornudos. Sin embargo, no se consigue un buen estado de salud sin un correcto aclaramiento, como podemos observar en los pacientes afectados de un síndrome de discinesia ciliar primaria. La eficiencia de este sistema depende de una adecuada y coordinada batida ciliar y de la naturaleza de los fluidos que cubren su superficie. Estos dos componentes en

conjunto y por separado pueden ser influidos por una amplia variedad de agentes farmacológicos y por el medio ambiente (4, 31-35).

El transporte mucociliar se lleva a cabo siempre en la misma dirección dentro de una cierta área del tracto respiratorio. En el extremo más anterior de la nariz la corriente se dirige hacia delante, donde los materiales son accesibles a la limpieza manual. Un poco por atrás, la secreción es movida hacia los meatos, áreas protegidas donde los cilios están bien preservados. Desde otras partes de las paredes laterales y desde el tabique nasal el flujo de moco está dirigido ligeramente hacia abajo y atrás, en dirección a la faringe donde será deglutido de forma habitualmente desapercibida. En los senos paranasales el flujo de moco se encuentra siempre dirigido hacia el ostium de desembocadura en la fosa nasal. El flujo del árbol traqueobronquial también es dirigido hacia la faringe (36-37).

El sistema mucociliar es relativamente independiente de la gravedad y del peso que debe ser movido, aunque dentro de unos límites. Los valores de transporte mucociliar encuentran una gran variación entre distintas partes del tracto respiratorio, entre diferentes sujetos, incluso de la misma especie, y, en menor grado, en el mismo sujeto dependiendo de las circunstancias. Un cilio de la nariz humana mide aproximadamente 5-6 micras de longitud y adopta un movimiento de 90 grados de cilio rígido durante el movimiento efectivo. Durante este movimiento la distancia recorrida por el extremo del cilio es de  $1/2\pi \times 5 \times 10$  centímetros ó 0.8 milímetros por minuto a una frecuencia de 1000 batidas por minuto.

La velocidad media de aclaramiento del moco en las fosas nasales es de 8 milímetros/minuto. La velocidad es similar en la tráquea, pero va disminuyendo conforme penetramos

en el árbol traqueobronquial, estimándose en 0.5 milímetros/minuto en bronquiolos y 1 milímetros/minuto en bronquios superiores.

La velocidad de arrastre de las secreciones por el movimiento ciliar depende también del punto de profundidad que consideremos dentro de la propia capa de secreción. Así, el movimiento de la capa de gel será el óptimo, pero a medida que penetremos en la capa de sol irá disminuyendo, de manera que en la superficie apical de la célula no habrá desplazamiento alguno.

#### *1.1.2.4. Ultraestructura ciliar y su patología*

El estudio de la ultraestructura ciliar mediante microscopía electrónica debe seguir una metodología rigurosa que preserve los cilios hasta su análisis en perfectas condiciones morfológicas, de lo contrario las interpretaciones serán erróneas. La interpretación de las posibles alteraciones requiere de una experiencia suficientemente amplia en esta patología. Las muestras deben tomarse de áreas con alta densidad ciliar, preferiblemente del cornete medio y sólo deben abarcar la capa más superficial de la mucosa, donde se encuentran las células ciliadas. Por lo tanto no deberá realizarse biopsia, sino un curetaje. No es necesaria ni conveniente la aplicación de anestesia tópica, para que no se modifique la morfología ciliar (figura 7) (5, 38).

Para la correcta valoración de los defectos ciliares deben analizarse no menos de 100 cortes transversales de cilios por paciente, de los que al menos el 40% deben presentar la misma alteración para considerarse significativa. Este punto es esencial, puesto que en controles sanos el 3-5% de los cilios muestran alteraciones ciliares. Los defectos ciliares que se encuentran con más frecuencia en sujetos normales son: cilios compuestos, anormalidades numéricas



de los microtúbulos periféricos y evaginaciones de la membrana ciliar (24, 39).

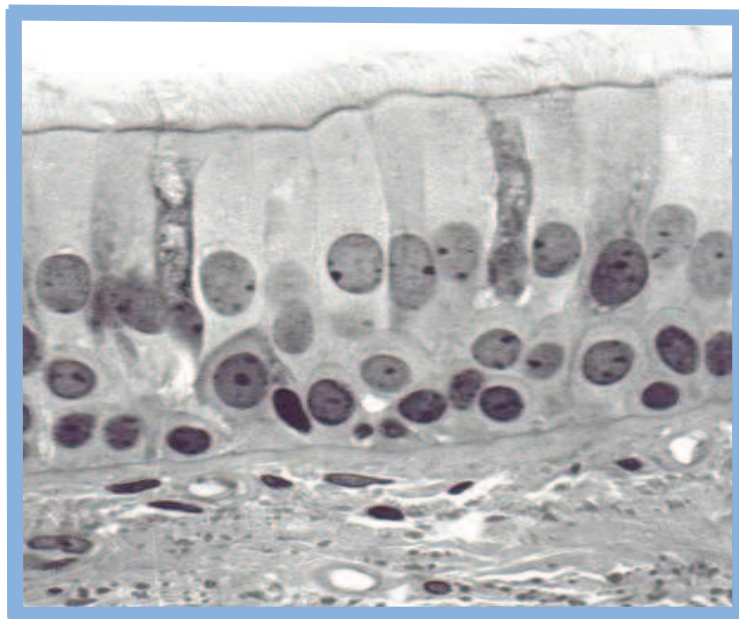


figura 7

Mucosa traqueal normal con un epitelio cilíndrico pseudoestratificado (aumentos originales 100x, corte semifino)

El axonema ciliar debe ser valorado a una altura adecuada, puesto que en la zona apical y profunda, en el nivel radicular, la ultraestructura ciliar es distinta y no por ello patológica. Se considera que hay una ausencia de dineína (brazos internos, externo o ambos) cuando la media de los contados es menor de dos por corte ciliar transversal. Se considera que la orientación ciliar es normal si la variación del eje ciliar está por debajo de 28 grados (40,41) .

Dados los múltiples componentes del axonema y, por lo tanto, las múltiples alteraciones posibles, es importante conocer cuáles corresponden a una discinesia ciliar

primaria (DCP) y cuáles dependen de agresiones de distinta índole: discinesia ciliar secundaria (DCS). Este punto es clave en el diagnóstico de DCP.

Actualmente hay consenso respecto a las alteraciones congénitas de la ultraestructura ciliar y su correlación con la inmovilidad o la discinesia que conlleva (23, 30-34).

Son primarias las siguientes alteraciones:

- 1.- Ausencia completa de brazos de dineína: genera una inmovilidad ciliar completa
- 2.- Ausencia o defecto (brazos cortos) de brazos internos de dineína: genera una discinesia ciliar vibratoria
- 3.- Ausencia o defecto (brazos cortos) de brazos externos de dineína: genera una discinesia ciliar
- La ausencia o el defecto de los brazos de dineína es la anomalía ciliar más frecuente en el SDCP
- 4.- Defecto de los brazos radiales. Los brazos radiales son difíciles de ver, pero este defecto se manifiesta como un par central excéntrico por falta de anclaje. Genera una discinesia ciliar “en ola”
- 5.- Transposición ciliar: microtúbulos periféricos en situación central. Genera una discinesia ciliar rotatoria
- 6.- Desorientación ciliar: genera también una discinesia ciliar
- 7.- Cilios con ultraestructura normal. Se encuentra en un porcentaje de pacientes que va del 3 al 30% según las series. En estos casos la alteración estaría a nivel molecular o enzimático.

Así pues, solo la ausencia completa de brazos de dineína es causa de inmovilidad ciliar. Los demás defectos producen discinesia ciliar: movimiento ciliar ineficaz. La consecuencia es la misma, y las manifestaciones clínicas también: estasis mucociliar e infecciones crónicas y permanentes de las vías aéreas (17-20, 32, 34, 42).

Hay otras muchas alteraciones de la ultraestructura ciliar, pero se deben a agresiones externas, de distinta naturaleza, bien sea infecciosa, inflamatoria o tóxica (21-24, 30-34).

En definitiva, se trata de anomalías ciliares adquiridas:

- 1.- Anomalías del patrón 9+2 de los microtubulos
- 2.- Anomalías de la membrana ciliar: fusión de cilios y evaginaciones
- 3.- Cilios compuestos: axonemas múltiples incluidos en una membrana celular común
- 4.- Inclusiones intraciliares: son partículas electrodensas de calcio localizadas en el interior de la membrana ciliar

#### *1.1.2.5. Otros factores modificadores de la función ciliar*

Un porcentaje variable de sujetos sanos exhiben un transporte mucociliar muy enlentecido, son los conocidos como “aclaradores lentos”. En nuestro ambiente este porcentaje se sitúa en torno al 1%, aunque en algunas series se eleva hasta el 20%, pero en unas condiciones medioambientales muy diferentes a las nuestras. No hay hasta el presente una explicación clara de este hallazgo, pero es muy conveniente tenerlo presente en el diagnóstico clínico (25,26).

Probablemente existe una determinación genética de la velocidad de aclaración mucociliar. El transporte es muy similar en gemelos homocigotos, menos en gemelos heterocigotos y todavía menos entre sujetos normales no familiares. También el envejecimiento influye en el transporte mucociliar, de forma que la velocidad de transporte se enlentece a partir de la sexta década de la vida.

Este fenómeno puede ser el resultado de una relativa desecación de las secreciones consecuencia de la pérdida generalizada del contenido de agua corporal. En el recién nacido la velocidad de transporte mucociliar es muy similar a la del adulto (27).

La función mucociliar depende de la temperatura y de la humedad. La actividad ciliar aumenta con la temperatura, siendo máxima a 36-40 grados centígrados. Temperaturas superiores no sólo no aumentan más la actividad, sino que reducen la viabilidad de los cilios. Sin embargo, in vivo, las condiciones de temperatura y humedad ambientales no influyen en la velocidad de aclaramiento, consecuencia de la notable eficacia de la nariz como sistema humectante. Ello no implica de forma absoluta que la inhalación de aire muy frío y muy seco no sea perjudicial si actúa durante un tiempo muy prolongado (28).

La deshidratación sistémica altera profundamente el transporte mucociliar, ya que, aunque los cilios siguen batiendo, se produce un espesamiento de las secreciones que imposibilita el transporte. Un exceso de moco aumenta la carga que deben transportar los cilios y hace el movimiento ciliar difícil a causa de la excesiva viscosidad. Así, en la fibrosis quística y en el asma bronquial la secreción puede ser tan espesa y pegajosa que sea imposible su arrastre por los cilios (29).

Los medicamentos, tanto de aplicación tópica como sistémica, pueden alterar el transporte mucociliar. Los vasoconstrictores y anestésicos de aplicación tópica, estimulantes e inhibidores del sistema nervioso simpático y parasimpático y central, ciertos diuréticos, los neuropéptidos, excipientes, etc. han demostrado influir, positiva o negativamente, sobre el sistema de transporte mucociliar. Estímulos mecánicos pueden también influir sobre el transporte mucociliar. Las ondas sonoras de alta

frecuencia aceleran de manera considerable el transporte mucociliar, posiblemente por cambios positivos en la viscoelasticidad del moco.

La polución ambiental actúa sobre el transporte mucociliar a través de distintos componentes. El anhídrido sulfúrico aumenta la capa de gel dificultando su arrastre por los cilios. El flujo mucociliar también se ve alterado por la exposición al formaldehído, ozono, cloro, anhídrido carbónico y oxígeno en concentraciones muy altas. La exposición ocupacional durante años al polvo de madera transtorna la función mucociliar y favorece el desarrollo de una metaplasia escamosa con la posible evolución a carcinoma nasosinusal.

La infección de las vías aéreas es la causa más frecuente de grave alteración mucociliar. Las lesiones producidas por los virus son muy severas, llegándose a producir una pérdida completa de células epiteliales, favoreciendo de este modo la proliferación bacteriana y la sobreinfección. Numerosos factores contribuyen a la disfunción mucociliar en las enfermedades respiratorias.

Este sistema tiene también su patología intrínseca, que puede afectar al componente mucoso, como la fibrosis quística, o a los cilios, como en el síndrome de inmotilidad ciliar.

La afectación de la función del sistema ciliar ocasionada por la infección es una forma de afectación secundaria muy bien estudiada, dada la frecuencia con la que ocurre, sin embargo se ha estudiado poco la afectación del sistema ciliar secundaria a trauma con o sin infección concomitante como el ocasionado por la intubación prolongada (23, 30, 37).

### 1.1.3. Otros mecanismos de defensa

La función defensiva de la mucosa respiratoria es consecuencia de tres aspectos, además del sistema de transporte mucociliar, ya mencionado en el anterior apartado, son fundamentales la propia capacidad de la mucosa para actuar como barrera frente a noxas diversas, la respuesta inmune local y la general (43).

En primer lugar, iniciándose en la mucosa nasal y rinosinusal y continuándose por el resto de las vías superiores, la barrera epitelial actúa como defensa eficaz por un mecanismo pasivo dependiente tanto de la presencia de la película de moco como de la membrana citoplasmática con sus fuertes uniones intercelulares. En segundo lugar el epitelio respiratorio defiende activamente mediante su capacidad de transporte mucociliar y de respuesta inmune. El sistema de transporte mucociliar asegura la autolimpieza de la vía aérea merced a un coordinado funcionamiento de cilios, moco y transporte de agua e iones, que hace que bacterias y partículas de entre de tamaños comprendidos entre 1 y 10 micras sean atrapadas y depuradas, impidiendo así que penetren o se instalen en epitelio(19, 20, 31-34).

Todas las células prismáticas o columnares que son las más numerosas de epitelio, tanto las ciliadas como las no ciliadas, muestran entre 300 y 400 microvellosidades, que son expansiones del citoplasma con un diámetro que mide la tercera parte de un cilio (0.1 micras) y una longitud máxima de 2 micras.

De entre estas células columnares y distribuidas entre las ciliadas, en un número algo menor como ya hemos comentado, se encuentran las células caliciformes que son glándulas mucosas unicelulares a polo abierto. Poseen un aparato de Golgi muy desarrollado situado por encima del

núcleo. Cuando están repletas de gránulos sobresalen ligeramente de la línea apical epitelial, teniendo su núcleo desplazado por los gránulos hacia la parte basal celular. Cuando el moco es expulsado se observa en la superficie del epitelio como una semiesfera mucoide, después de lo cual la célula se cierra y se prepara para sintetizar nuevos gránulos. En los senos paranasales el epitelio es más delgado con menos células caliciformes y aperturas glandulares (12-16).

Las células epiteliales están unidas entre sí con escasa o nula sustancia intercelular. Mantienen su íntima interconexión mediante uniones especiales, que son diferenciaciones de membrana más o menos complejas, que van desde interdigitaciones y uniones desmosómicas, hasta verdaderas bandas de cierre, muy frecuente en los extremos apicales de las células. Tan importante como las uniones intercelulares para la integridad estructural del epitelio es la correcta adhesión de las células epiteliales a la membrana basal.

Todas estas uniones además de contribuir a la estructura, también confieren unas características funcionales importantes al epitelio, al regular la permeabilidad epitelial tanto a células inflamatorias como a solutos. También son importantes en la sincronización y coordinación del movimiento ciliar y posiblemente las células pueden ser capaces de modular sus uniones en respuesta a condiciones externas. Las uniones se basan en proteínas de adhesión como la ocludina y las claudinas(12, 43-46).

La ocludina es una proteína de 61-62 kDa con cuatro dominios transmembrana hidrófobos que crean dos bucles extracelulares. El mecanismo por el cual la ocludina sella la unión hermética podría estar basado en la interacción de los bucles extracelulares de dos células adyacentes. Por debajo de las uniones herméticas se hallan las uniones

adherentes y comprenden la proteína de fijación del calcio de dominio transmembranario único E-caderina (43, 47-50).

Los desmosomas representan otra familia de adhesión intercelular mediante la formación de puntos focales de contacto. Esta adhesión se mantiene mediante caderinas desmosómicas transmembrana. Es interesante la hipótesis planteada por algunos autores de que las uniones intercelulares pueden ser las dianas de diversas toxas, como alergenitos de ácaros o proteínas granulares citotóxicas del eosinófilo.

Inmediatamente por debajo del epitelio se encuentra la membrana basal. El anclaje de las células epiteliales al conjuntivo subyacente se realiza mediante una diferenciación celular que son los hemidesmosomas y un entramado extracelular compuesto por colágeno, glicoproteínas adhesivas y proteinglicanos. Mide unas 0.2 micras de espesor (12, 43, 47, 51-52).

Por debajo de la membrana basal se encuentra la lámina propia que está constituida principalmente por tejido conectivo fibroelástico. En su parte más superficial se encuentran linfocitos y otras células inflamatorias como células plasmáticas y macrófagos. Su parte media se caracteriza por la existencia de glándulas serosas y seromucosas, y en su parte más profunda se localizan primordialmente los vasos sanguíneos (12-16, 53-55).

Las células del tejido conectivo son fibroblastos, fibrocitos, miofibroblastos y macrófagos locales también llamados histiocitos. Los dos primeros son los responsables de la formación de la mayor parte del material extracelular formada por fibras colágenas, algunas fibras elásticas y por un gel integrado por mucopolisacáridos, glicoproteínas, asociadas a una solución acuosa con electrolitos y



proteínas séricas (el tejido conjuntivo laxo se caracteriza por estar integrado por una casi equilibrada proporción de células, fibras y sustancia fundamental). Junto con estas células formadoras y remodeladoras de la matriz intercelular abundan, tal como ya habíamos comentado, en el tejido conjuntivo de la vía aérea las células defensivas, también llamadas clásicamente inflamatorias ya que su número aumenta durante los procesos activos de carácter inflamatorio (13-15, 56-58). Sobre la participación de todas ellas se plantea una revisión más adelante.

En la capa media de la lámina propia se hallan pequeños islotes de glándulas seromucosas, con mayor componente mucoso que seroso, y cuyos grupos secretores están separadas por fascículos de tejido conectivo. Sus conductos secretores atraviesan la lámina propia y se abren a la superficie luminal de la vía respiratoria. En su parte más superficial el conducto principal se halla recubierto de epitelio ciliado, pero más profundamente su epitelio pierde los cilios y el conducto toma el nombre de conducto colector. Ello junto con el hecho de que la membrana basal endotelial es porosa, facilita grandemente la acción de las diferentes moléculas circulantes (mediadores o fármacos) sobre la capa muscular subendotelial, así como la extravasación celular y plasmática durante la inflamación (figura 8) (2,12).

Entre los capilares y las vénulas, en la capa profunda de la lámina propia, se interponen los sinusoides cavernosos especialmente en los cornetes. Los sinusoides cavernosos están especializados en adaptarse a las demandas funcionales de la vía aérea (calentamiento, humidificación y regulación del flujo aéreo). Los vasos sanguíneos se clasifican según su función, en vasos de capacitancia, de resistencia y de intercambio. Estas estructuras vasculares no se encuentran en la tráquea, solo en la mucosa nasal.

Los vasos de capacitancia (vénulas y plexos cavernosos) regulan el volumen de la mucosa, los de resistencia (arteriolas y anastomosis arteriovenosas) regulan el flujo sanguíneo, y los de intercambio (capilares) el transporte y migración transendotelial. Estas estructuras vasculares no se encuentran en la tráquea, solo en la mucosa nasal.

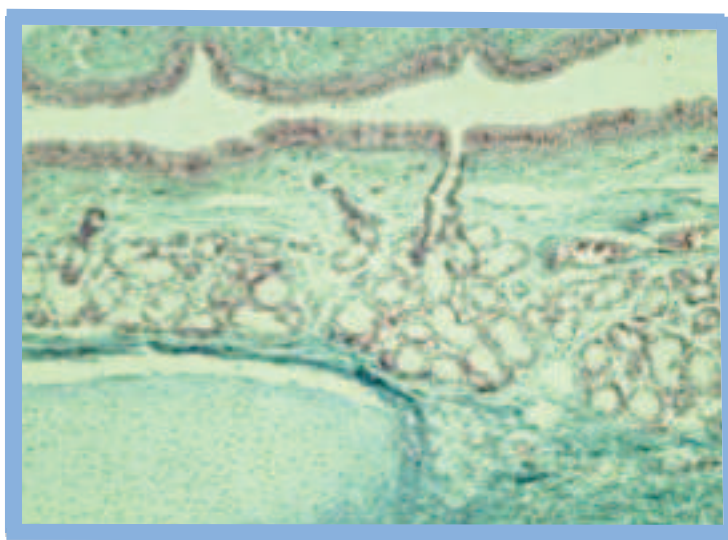


figura 8

Corte de la pared traqueal en el que se observa la luz tapizada por el epitelio, la lamina propia y la submucosa con el importante presencia de glándulas mucosas así como el punto de drenaje a la luz traqueal. En el plano profundo el cartílago y una importante banda fibromuscular (aumentos originales 60x, tricrómico)

La mucosa respiratoria en general posee tejido linfático no encapsulado denominado que forma parte del tejido linfático asociado a las mucosas (MALT). Se inician en pequeños cúmulos en la zona nasal, continúan en la zona

rino-laríngea formando parte del gran complejo amigdalario, y posteriormente en la zona traqueal. Estos cúmulos linfoides y tejido linfoide difuso también se observa en el interior del parénquima pulmonar formando lo que allí se denomina BALT (2, 12, 59-61).

En todos ellos se produce la diferenciación de linfocitos B, que producen localmente Ig A secretora, de importancia fundamental en las mucosas, y que supone el 80% de las inmunoglobulinas presentes en el moco. Esta Ig A secretora es distinta de la Ig A sérica, y consiste en un dímero (dos moléculas de inmunoglobulinas unidas por su fracción Fc, por una cadena J) asociado a una glicoproteína (componente secretorio). La Ig A es liberada por las células plasmáticas en las proximidades de las glándulas exocrinas de la lámina propia, que a su vez producen el componente secretor que luego es unido al dímero, para ser entonces transportada a la superficie. La Ig A secretoria recubre la mucosa protegiéndola frente a microorganismos, mediante diversos mecanismos que incluyen la opsonización y la inhibición de adherencia, siendo su efecto más importante el impedir la adhesión y penetración de los microorganismos (19, 20, 32-34). En el curso de la inflamación, puede alcanzar concentraciones importantes tanto en tejidos como en secreciones, siendo entonces capaz de activar el complemento pudiendo contribuir al mantenimiento de la inflamación.

Durante los procesos inflamatorios las células epiteliales de la mucosa participan en la respuesta inmune local, liberando mediadores e incluso actuando como células presentadoras de antígenos (APC) (62-64). Por lo tanto la importancia inmunológica de la mucosa respiratoria es extraordinaria, no sólo en la respuesta innata sino también en la específica, y deriva fundamentalmente de las células inflamatorias que infiltran la lámina propia, pero también

de las propias células estructurales, principalmente las epiteliales.

En los mecanismos de inmunidad participan coordinadamente elementos nerviosos, endocrinos e inmunes. La interacción entre el sistema inmune y neuroendocrino está mediada por conexiones anatómicas y factores solubles. Las células inflamatorias pueden reconocer estímulos que no son detectados por los receptores y nervios sensoriales clásicos. Noxas variadas, microorganismos u otros antígenos, provocan en la vía respiratoria la liberación de una serie de moléculas que van a estimular el sistema nervioso a través de cambios en el sistema neuroendocrino. Se ha comprobado que las células del sistema inmune pueden producir y liberar neuropéptidos, algunos de los cuales pueden a su vez modular la respuesta inmune, mediante efectos estimuladores o inhibidores. Entre los neuropéptidos liberados por el sistema inmune se encuentran la ACTH, arginina, vasopresina, prolactina, somatostatina, sustancia P y VIP. La sustancia P es un péptido de once aminoácidos que participa en varias funciones como la vasodilatación y secreción glandular, siendo un mediador del control neurogénico de la inflamación. Es capaz de inducir la síntesis de citocinas proinflamatorias y es quimiotáctico de células inflamatorias (28, 65, 66).

Es por ello que a nivel local, en el aparato respiratorio y en particular en la tráquea, al igual que en el resto de nuestros sistemas orgánicos el mecanismo directo de los procesos defensivos depende de una serie de sustancias que se denominan mediadores solubles de entre ellos destacar las citocinas. A nivel molecular la inflamación se explica por medio de estas sustancias, que son consideradas como la base de la transferencia de información intercelular, y son liberadas como consecuencia de la activación de las células inflamatorias o epiteliales. Provocan en diferentes células

acciones diversas, como proliferación, diferenciación, quimiotáxis o secreción de inmunoglobulinas u otros mediadores. Representan el mecanismo primario por el que las células pueden influir en la actividad y desarrollo de otras células independientemente del sistema nervioso o endocrino (43, 67, 68).

En la inflamación de la mucosa respiratoria está aumentada la producción de citocinas-quimiocinas como GM-CSF, IL-5, RANTES y eotaxina. Otras proteínas y mediadores como albúmina, histamina e inmunoglobulinas Ig E e Ig G están también incrementadas en los procesos inflamatorios respiratorios (31, 32, 69-70).

Junto con las citocinas generales las quimiocinas son especializadas en los fenómenos de quimiotáxis. Se sintetizan en el foco inflamatorio y regulan la expresión de moléculas de adhesión por el endotelio y por los leucocitos. Se distinguen dos familias de quimiocinas: la C-C y la C-X-C. Su denominación se basa en que las C-C poseen en su molécula dos cisteínas adyacentes, a diferencia de las C-X-C cuyas dos cisteínas están separadas por un residuo.

Entre los miembros de la familia C-C destacan, en lo que respecta a los eosinófilos, RANTES y eotaxina. Cabe destacar el papel de la eotaxina, que actúa específicamente sobre el receptor CCR3, expresado por eosinófilos y linfocitos TH2 pero no por neutrófilos, siendo el quimiotáctico de eosinófilos más potente conocido. Entre las C-X-C hay que citar la IL-8 que es principalmente quimiotáctica de neutrófilos. La acción de la quimiocinas es fundamental en la expresión por las células endoteliales cercanas a un foco inflamatorio, de diversas moléculas de adhesión (CAM), que serán reconocidas por los leucocitos circulantes (19, 20, 34, 71, 72).

La acción de una citocina comienza con su unión a un determinado receptor de membrana de la célula diana, que da lugar a una serie de fenómenos denominados cascada de activación. La transferencia de la señal, desde la membrana y el citoplasma, al núcleo se llama transducción. En la transducción participan proteínas con propiedades cinasas, que se suceden secuencialmente mediante fosforilización, lo que se denomina “cascada de proteincinasa” (12, 43).

El mecanismo molecular que regula la producción de citocinas en general se basa en los factores de transcripción. Estos son proteínas que tienen la capacidad de regular (facilitando o reprimiendo) la transcripción (producción de RNAm) por parte de genes diana, a través de su interacción con sitios específicos del DNA. Son esenciales en el funcionamiento celular, determinando en cada célula su estado de diferenciación, equilibrio entre proliferación y apoptosis, y decidiendo su activación y respuesta a los estímulos extracelulares. El factor de transcripción nuclear kappa beta ( $\text{NF}\kappa\beta$ ) está implicado en la producción de varios mediadores fundamentales en la inflamación, como IL-5, GM-CSF y moléculas de adhesión (2, 12, 47).

En la liberación de muchas de las moléculas mediadoras de la inflamación, además de las propias células inflamatorias, también participan las células epiteliales de la mucosa. Estas no sólo ejercen su función protectora formando una barrera pasiva, sino que también protegen activamente mediante el sistema de transporte mucociliar, así como mediante la secreción de enzimas, mediadores y moléculas de adhesión. Además las células epiteliales de la mucosa participan en la respuesta inmune local. Se ha demostrado un incremento de la expresión epitelial HLA-DR7 e ICAM-1 in situ e in vitro lo que apoyaría la hipótesis del papel activo de las células epiteliales en la inflamación crónica de las vías altas. También parece demostrado que las células epiteliales de la mucosa

respiratoria pueden actuar como células presentadoras de antígenos (APC) pudiendo de esta manera, activar linfocitos T, con la subsiguiente liberación de mediadores y activación de linfocitos B (43, 47-50).

Por lo tanto las células epiteliales, podrían influir en la inflamación por dos vías: directamente produciendo mediadores solubles e indirectamente, funcionando como células APC, activando linfocitos T. Las células epiteliales, estimuladas por mediadores, son capaces de liberar quimiocinas para eosinófilos (eotaxina, RANTES e IL-8), además de producir citocinas como IL-1, IL-6, TGF $\beta$ , GM-CSF que activan y aumentan la supervivencia de los eosinófilos. Es destacable el hecho de que las células denominadas emigradas parecen ser especialmente atraídos hacia el epitelio, pues el infiltrado predomina inmediatamente por debajo de la basal y pueden observarse también intraepiteliales en su tránsito hacia la luz (12, 31-33, 43).

En la inflamación es característico el edema y la extravasación plasmática, observándose sus vasos dilatados con las uniones intercelulares endoteliales abiertas. La importancia de las células endoteliales en la patogenia de la misma emana de su papel en la migración de los elementos defensivos hacia los diferentes focos del proceso inflamatorio. Las células endoteliales locales, estimuladas por diversas citocinas, tienen un papel primordial en la migración y extravasación, fenómeno regulado por una cascada coordinada de interacciones leucocito-endoteliales, en las que están involucradas varias familias de moléculas como selectinas, integrinas y quimiocinas (73,74).

La inflamación y el edema son consecuencia directa de la liberación de los gránulos de los polimorfonucleares, particularmente de los eosinófilos, pero la fibrosis puede tener también gran importancia en la evolución

apreciándose abundancia de fibroblastos con gran actividad metabólica. En la inflamación de las vías aéreas se ha identificado varios factores de crecimiento ( $\text{TGF}\beta$  y  $\alpha$ , GM-CSF, PDGF) e interleucinas (IL-6, IL-11, IL-17) que conduzcan al estímulo de los fibroblastos y a la subsiguiente acumulación de matriz extracelular y de colágeno (tipos I, III y V) a nivel subepitelial. El factor de transformación de crecimiento (TGF) es una proteína multifuncional que parece jugar un papel central en la patogenia de la inflamación crónica y fibrosis. Se le considera la citocina de mayor importancia en la fibrogénesis. En este sentido se ha comprobado un aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelio-vascular que es regulado al alza por  $\text{TGF}\beta$ , el cual también modula la función de los fibroblastos, la fibrosis y la infiltración de eosinófilos y siendo el  $\alpha$  responsable de la hiperplasia epitelial y a la metaplasia (13-16).

Se han relacionado también los miofibroblastos con la remodelación de la vía aérea y se cree que pueden jugar un papel importante tanto en la respuesta inicial como en los procesos, posteriores de remodelación (75,76).

Los polimorfonucleares, particularmente los eosinófilos, son potenciales productores de otros factores de remodelación titulares además del TGF ( $\beta$  y  $\alpha$ ). Pueden producir diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico heparina-ligante (heparin-binding epidermal growth factor), el factor de crecimiento derivado de plaquetas B (PDGF), y el factor vascular endotelial. Se cree que PDGF y  $\text{TGF}\alpha$  actúan como mediadores conjuntos de la proliferación celular tisular (2, 12, 59-61). Aun con todos los elementos anteriormente mencionados el papel principal de los procesos defensivos reside en la función de las células blancas de la sangre que desde el



torrente circulatorio se dirigen a los diferentes tejidos para ejercer allí su función.

Los linfocitos tienen gran importancia en la patogenia de la inflamación y son frecuentes en el infiltrado de la submucosa. El linfocito T activado puede ser considerado como un orquestador y perpetuador de la inflamación (62-64). Los linfocitos suponen entre el 10 y el 15% de las células circulantes en sangre. Tienen forma redondeada núcleo grande y citoplasma fino. Al salir de la médula ósea se diferencian en dos grupos. Unos migran al timo y lo abandonan bajo la forma de linfocitos T, mientras que los linfocitos B se dirigen directamente a los órganos linfoides y son productores de inmunoglobulinas.

Existen dos tipos de linfocitos T según su receptor de membrana: TCR1 y TCR2. La mayoría (85%) poseen el TCR2, y a su vez estos se pueden dividir en dos subpoblaciones: linfocitos supresores llamados TS o CD8+, y linfocitos efectores o Helper, llamados TH o CD4+. Los linfocitos TCR2 CD8+ generalmente funcionan como células T citotóxicas (2, 12, 59-61). Los linfocitos TCR2 CD4+ funcionan como células cooperadoras (TH). Estos linfocitos expresan en su membrana la molécula CD4 que les permite reconocer el antígeno expuesto por el MHC-II en la superficie de las células presentadoras de antígeno, y al hacerlo, se activan y se expanden clonalmente, secretando citocinas que juegan un papel clave en la activación de otras células (B, T, y otras).

Existen dos subpoblaciones linfocitarias de linfocitos colaboradores o Helper (53-55). Los TH2 producen una respuesta humoral y alérgica, así como infiltrado eosinofílico. Secretan principalmente IL-4 e IL-5, estimulando la producción de inmunoglobulinas, en especial Ig E. Por el contrario los TH1 están involucrados en la respuesta mediada por células. Producen

principalmente IFN $\gamma$  y TGF $\beta$ , que inhiben la producción de Ig E y activan macrófagos, actuando en las primeras fases de la infección. TH1 y TH2 han sido observados en inflamaciones de las vías aéreas, sugiriéndose que pueden derivar tanto del sistema inmune local como de la migración de estos desde sangre periférica (45).

La diferenciación de los linfocitos B da lugar en los tejidos periféricos a los plasmocitos o células plasmáticas, siendo estas particularmente numerosas en el conjuntivo de las mucosas que son puerta de entrada de gran cantidad de antígenos, como es el caso de las vías aéreas. Tienen una dimensión de 15-25 micras. De forma redondeada u oval. Normalmente su núcleo está situado en un polo del citoplasma. La cromatina tiene un aspecto característico. El citoplasma es intensamente basófilo. Su función es la producción de inmunoglobulinas (59-60).

Los mastócitos, que se originan en la médula ósea, están difusamente distribuidos por todos los tejidos. Son de forma ovalada o redondeada de 15-20 micras de tamaño y su núcleo se dispone centralmente. Desde las investigaciones de Erlich en la segunda mitad del siglo XIX, se conoce que se tiñen metacromáticamente con ciertos colorantes como el azul de toluidina y colorantes básicos que interactúan con el ácido proteoglicano del mastocito y del basófilo. Sus gránulos intracitoplasmáticos son mayores que los del eosinófilo, y su intensa coloración metacrómica puede enmascarar el núcleo (60). Están presentes en la superficie de las mucosas, en el tejido linfoide y conjuntivo, e incluso en el tejido nervioso. Su localización tisular los distingue de los leucocitos basófilos, células principalmente circulantes que sólo aparecen en tejidos inflamados.

En la mucosa respiratoria los mastocitos están situados en el interface con el ambiente externo. Son de importancia

capital en la alergia y en general aparecen en cualquier proceso inflamatorio, o incluso en tras estímulos inespecíficos como el frío o el ejercicio. Su degranulación inicia la primera fase de la inflamación y contribuye a su mantenimiento. Liberan histamina y derivados de membrana (LT, PG, PAF) que ocasionan vasodilatación y extravasación vascular con el edema subsiguiente. Producen radicales libres como el anión de superóxido, peróxido de hidrógeno y oxígeno libre, todos ellos con gran poder citotóxico por su acción contra las membranas celulares. También liberan citocinas (IL-1-2-3-4-5, GM-CSF) y pueden actuar como células presentadoras de antígeno. Los mastocitos tienen gran capacidad para expresar receptores de alta afinidad para Ig E (Fc  $\epsilon$  RI), necesarios en su interacción con el antígeno (60).

Entre los productos preformados del mastocito más importantes se encuentran la histamina y la triptasa. La histamina se forma a partir de la histidina por medio de la enzima histidina-descarboxilasa, y se encuentra en el organismo en los gránulos de los mastocitos, pues la histamina libre es rápidamente eliminada por enzimas. Estimula los receptores H1 de los nervios sensoriales, musculatura lisa y vascular.

Con un origen también medular se liberan a la sangre periférica los monocitos, y estas pasan a los tejidos en donde se transforman en macrófagos. Es una célula de vida prolongada pues se estima que pervive varios meses. En el tejido normal permanecen inactivos, pero durante la inflamación aumenta su número al ser reclutados a partir de monocitos circulantes. Es una célula grande, con un núcleo reniforme y citoplasma amplio en cuyo interior se observan abundantes vacuolas digestivas con material fagocitado. Sus funciones son fagocíticas, es una célula presentadora de antígeno profesional, tiene una función también de tipo ecológico al encargarse de la limpieza de

materiales y microorganismos inhalados, y es capaz de liberar diversas citocinas y mediadores (2, 12).

Y finalmente los polimorfonucleares o granulocitos, con sus tres variedades diferenciadas por la naturaleza química de sus granulaciones (neutrófilos, basófilos y eosinófilos) que como liberadores de sustancias y como micrófagos también ejercen una acción fundamental en todo el proceso de defensa inflamatoria de nuestra mucosa respiratoria.

Los eosinófilos son de gran trascendencia en los procesos alérgicos y los basófilos actúan mediante la acción de sustancias mediadoras similares a la de los mastocitos. Pero son los neutrófilos, los granulocitos más numerosos, se ha demostrado que pueden activarse a través de un mecanismo dependiente de la Ig E y secretar entre otras moléculas ECP, IL-8, elastasa y lactoferrina. Los mediadores secretados por los neutrófilos pueden activar y regular los eosinófilos (2, 12, 59-61).

## 1.2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA CLINICO: INTUBACIÓN VERSUS TRAQUEOTOMÍA

En determinadas situaciones, cuando la vía aérea está comprometida, es necesario facilitar el paso de aire a los pulmones. Esta forma de ventilación se puede conseguir de varias maneras:

- 1.- Intubación: orotraqueal y raramente nasotraqueal: a través de la boca o de la nariz
- 2.- Laringotomía o cricotirotomía o coniotomía: perforando la membrana crico-tiroidea
- 3.- Traqueotomía: estableciendo una comunicación directa con la tráquea.

Esta ventilación directa se consigue mediante la intubación oro o naso-traqueal, la laringotomía o coniotomía y la traqueotomía. La laringotomía solo debe utilizarse en casos de máxima urgencia en los que no es posible una intubación ni una traqueotomía por la razón que sea y debe ser una medida muy temporal, para restablecer rápidamente la vía aérea obstruida, y una vez solucionada la obstrucción, realizar una traqueotomía reglada y cerrar inmediatamente la laringotomía (3, 7).

En términos generales las indicaciones de intubación y traqueotomía son las siguientes:

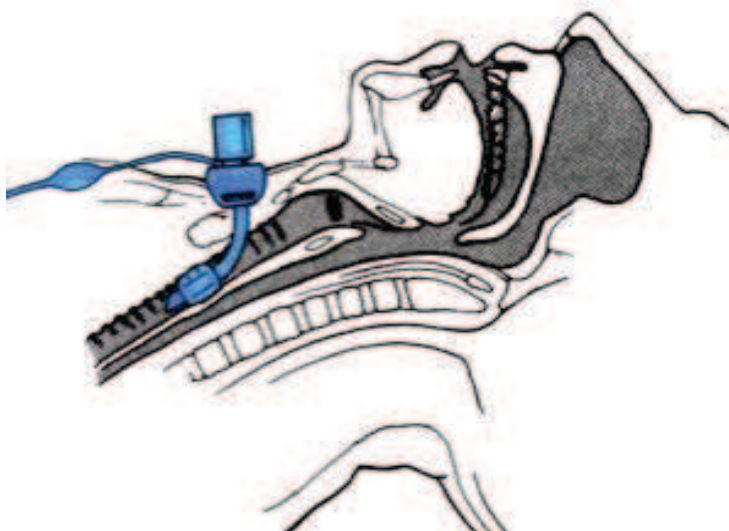
- Obstrucción de la vía respiratoria superior
- Retención de secreciones en el tracto respiratorio
- Paso de líquidos y/o alimentos a tráquea y bronquios (aspiraciones)
- Insuficiencia respiratoria.

#### 1.2.1. Traqueotomía

La traqueotomía de urgencia se practica en caso de obstrucción de la vía aérea consecuencia de algún trastorno que impide llevar a cabo la intubación (tumores de vías aérodigestivas superiores, traumatismos faringo-laríngeos y cervicales, parálisis en aducción de cuerdas vocales, cuerpos extraños e inflamaciones de origen infeccioso, tóxico, alérgico, físico). Se realiza bajo anestesia local puesto que no es posible anestesiarse al paciente.

La traqueotomía programada se realiza en un paciente previamente intubado, en quirófano o en la unidades de reanimación y cuidados intensivos. La intubación prolongada es la indicación más habitual de esta

traqueotomía: reduce el espacio muerto (en 70-100 mililitros) y permite mantener al paciente bajo menor sedación, así como despertarlo paulatinamente, dándole el alta de estas unidades e incluso del hospital (figura 9).



---

figura 9

Esquema que refleja la situación clínica de un paciente con una traqueotomía

---

Según el abordaje podemos distinguir una traqueotomía superior (abordaje de la tráquea por encima del istmo de la glándula tiroides), una traqueotomía media (abordaje a través del istmo de la glándula tiroides) y una traqueotomía inferior (abordaje por debajo del istmo).

En caso de extrema urgencia se realiza la cricotirotomía o coniotomía; en los niños debe efectuarse siempre la traqueotomía inferior; pero cuando el istmo tiroideo es de situación y forma normal y se dispone de tiempo suficiente, debe realizarse una traqueotomía media, ya que presenta menos riesgo de hemorragia peri y postoperatoria. Se practica una incisión transversal de la piel a dos traveses

de dedo del esternón o bien incisión vertical y media. Se realiza una exposición por planos de la tráquea a través de la línea media y una exposición del primer y segundo anillos traqueales, La ventana en la tráquea se efectúa en el segundo o tercer anillo traqueales, respetando siempre el primer anillo para no lesionar el cricoides. Posteriormente se coloca una cánula adecuada que se fija mediante cinta o puntos a piel

La traqueotomía correctamente realizada tiene una mortalidad que oscila entre un 0.3% a un 5% así como una idéntica morbilidad tanto intra-operatoria como postoperatoria (77-79).

#### 1.2.2. Intubación oro-traqueal

La intubación es el método más eficaz para mantener permeable la vía aérea y garantizar la ventilación y oxigenación, siempre que la vía aérea superior sea permeable. Se debe practicar lo más pronto posible, y para ello se coloca un tubo en la tráquea a través de la boca (oro-traqueal, casi siempre), o de la nariz (nasotraqueal, de forma excepcional), por medio de un laringoscopio específico. La obstrucción de la vía aérea es la causa más frecuente de muerte evitable en el paciente politraumatizado, pero muchos de estos pacientes precisan traqueotomía, ya que la hemorragia y/o las heridas en esta área impiden visualizar la laringe para su intubación. También es necesaria para todos los procedimientos quirúrgicos realizados bajo anestesia general (figura 10) (79-84).



figura 10

Esquema que evidencia, de manera simplificada, la maniobra de intubación

Con una correcta realización de maniobras y el uso de materiales adecuados disminuye el riesgo de complicaciones en su uso, pero aun así es posible la aparición de lesiones de los labios o de la lengua, lesiones dentarias, traumatismos de la mucosa traqueal o faríngea, desgarros traqueales, separación de los cartílagos aritenoides y lesiones de las cuerdas vocales. Por otro lado las lesiones laríngeas y traqueales que genera la intubación prolongada son numerosas y muy graves, la mayoría de carácter estenótico e irreversible. Es por ello que, si pasadas dos o tres semanas no es posible extubar al paciente, una traqueotomía programada y reglada es necesaria. La aparición de las mismas se incrementa a medida que aumenta el tiempo de permanencia de la intubación una vez realizada (85-87).



### *1.2.2.1. Valoración previa a la intubación*

Realizar una rápida y concisa valoración clínica, permite al profesional sanitario predecir si se encuentra ante un paciente de fácil o de difícil intubación, y anticiparse a los cuidados que con relación al manejo de la vía aérea deben seguirse (79, 88).

Establecer un plan de manejo es la principal prioridad, el cual depende si se encuentra o no ante una vía aérea difícil, característica que es determinada por el hallazgo de variaciones anatómicas o patológicas a nivel facial, arcada dental, boca, maxilar, faringe, laringe, cuello, tráquea, mediastino y tórax.

Adicionalmente durante el examen físico previo a la intubación se deben evaluar significativas claves diagnósticas que predicen a qué tipo de vía aérea se está enfrentando, dichas claves son: valoración de la apertura oral, la distancia tiro-mentoniana, el diámetro y longitud cervical, el espacio mandibular lateral y la capacidad de subluxación de la mandíbula. La apertura oral, se valora midiendo la distancia entre los incisivos superiores e inferiores, con la cabeza en posición neutral y la boca abierta. Si la distancia entre los incisivos es menor de 4 centímetros se prevé una intubación difícil. La distancia tiro-mentoniana se evalúa desde el borde superior del cartílago tiroides hasta el punto más saliente del mentón, con la cabeza extendida al máximo. Si esta distancia es menor de 6 centímetros se prevé una intubación difícil porque se asocia con una laringe anterior y a un menor espacio en la cavidad oral para comprimir la lengua con la hoja del laringoscopio. La distancia mento-esternal se valora con la cabeza extendida al máximo, midiendo la longitud desde el punto más saliente del mentón hasta el

borde superior del esternón. Si esta distancia es menor de 12 centímetros se prevé una intubación difícil.

El espacio mandibular lateral, corresponde a la distancia entre los ángulos mandibulares, cuando esta medida es menor de 9 centímetros predice una intubación difícil, puesto que determina un menor espacio en la cavidad faríngea. La capacidad para la subluxación de la mandíbula, se valora midiendo el máximo movimiento hacia adelante de los incisivos inferiores sobre los superiores, se considera una intubación fácil cuando los incisivos inferiores se ubican por delante de los superiores, laboriosa cuando se alienan y difícil cuando los incisivos inferiores permanecen detrás de los superiores (77, 79, 88-90).

#### *1.2.2.2. Materiales para intubación endotraqueal*

Poder disponer en el momento de realizar la maniobra intubatoria de todo el material necesaria es imprescindible para el éxito de la misma (77, 79, 89-94). Se debe contar con tal como se refleja en la figura 11 de:

- 1- Laringoscopio y juego de palas (rectas o curvas) de diferentes tamaños
- 2- Tubos endotraqueales de diferentes diámetros (de 3 a 8.5) según edad del paciente:
  - Adultos: en varones se recomienda un tubo endotraqueal del 8.5 y un número 8 en mujeres
  - Niños menores de 1 año: números 3-4
  - Niños entre 1 y 8 años: número 4 +
  - Niños entre 8 y 10 años: números 6-6.5
  - Niños entre 10 y 12 años: número 6.5.
  - Mayores de 12 años: números 7-8.
- 3- Fiadores o guías semirrígidas
- 4- Cánulas orofaríngeas de diferentes tamaños
- 5- Ambú con válvula y bolsa reservorio

- 6-Fuente de oxígeno. Sistema de aspiración
- 7- Lubricante hidrosoluble
- 8- Jeringuilla de 5-10 centímetros cúbicos
- 9- Pinza de Kocher
- 10- Pinza de Magill
- 11- Vendas y esparadrapo (fijación del tubo endotraqueal)
- 12- Guantes
- 13- Fármacos para facilitar la intubación (sedantes, opioides, miorelajantes)
- 14- Opcional: dispositivos de comprobación de la correcta posición del tubo



figura 11. Materiales necesarios para la intubación

### 1.2.2.3. Maniobras de intubación

El cuidado en el manejo de los diferentes materiales en el momento de realizar la intubación debe ser también extremo, no solo para no lesionar tejidos superficiales como labios y boca, sino también para no afectar en mayor o menor medida a los tramos posteriores de la vía aérea (38, 77, 89, 95-97). Se debe por tanto:

1. Sujetar el laringoscopio con la mano izquierda e introducir la pala por la comisura bucal derecha, desplazando la lengua hacia la izquierda y traccionando del laringoscopio hacia delante y arriba (no apoyar sobre los incisivos centrales superiores) (figura 12).



figura 12

Maniobra con laringoscopio para intubación

Esquema que evidencia, de manera simplificada, la maniobra de intubación

2. Visualizar la epiglotis. La pala debe ser lo suficientemente grande para poder situar su punta en la vallecula (pala curva) o directamente en la epiglotis (pala recta). Siempre traccionando hacia delante y arriba.

3. Si la visualización de la glotis no es posible, un compañero debe realizar la maniobra de Sellick, presionando hacia abajo sobre el cartílago cricoides. Esta maniobra, además, protege de la regurgitación de contenido gástrico.

4. Con la mano derecha introduciremos el tubo (con fiador o guía), manteniendo la visión de las cuerdas vocales, deslizándolo por la comisura derecha e introduciéndolo por las cuerdas vocales hasta que veamos desaparecer el manguito de taponamiento. La colocación correcta del tubo corresponde normalmente con la marca de 23-25 centímetros en el varón y de 21-23 centímetros en la mujer (figura 13).

5. Retirar el laringoscopio sin mover el tubo. Inflar el manguito de taponamiento con 5-10 centímetros cúbicos de aire. Retirar el fiador.



---

figura 13  
Maniobra de intubación

---

6. Comprobar la colocación correcta del tubo en la tráquea: auscultación simétrica de ruidos respiratorios en ambos hemotórax y ausencia de ruidos de gorgoteo a nivel epigástrico. La auscultación debe realizarse en 5 puntos:

anterior izquierda y derecha, medio axilar izquierda y derecha, y gástrica.

7. Colocar cánula orofaríngea junto al tubo y proceder a la fijación de éste a la cánula con esparadrapo.

8. Conectar el tubo a la fuente de oxígeno e iniciar la ventilación artificial.

9. Confirmación secundaria de la posición del tubo. Existen dos tipos de dispositivos: detectores de CO<sub>2</sub> al final de la espiración y dispositivos detectores esofágicos.

#### *1.2.2.4. Fallos de la intubación endotraqueal*

La falta de experiencia o el necesario cuidado puede llevar al profesional sanitario a una serie de errores o fallos en el proceso de intubación endotraqueal. Los más frecuentes son:

- Intubación esofágica: la intubación tiene lugar por una vía equivocada, en este caso por el esófago. Se debe retirar inmediatamente el tubo endotraqueal y reiniciar el procedimiento. Cuando se realiza la maniobra de extubación pueden producirse vómitos, por lo que existe riesgo de aspiración. Son signos de intubación esofágica: la emisión de sonidos articulados (gruñidos, palabras incoherentes), la ausencia de ruidos ventilatorios en ambos hemitórax a la auscultación, la auscultación de gorgoteo a nivel epigástrico y la presencia progresiva de distensión abdominal.

- Intubación endobronquial: también en este caso la intubación tiene lugar por una vía equivocada, concretamente por uno de los bronquios. Con mayor frecuencia se realiza la intubación del bronquio derecho. Si

en la auscultación detectamos ventilación asimétrica de los hemitórax, debemos retirar el tubo unos centímetros (previo desinflado del manguito) hasta que en la auscultación la ventilación sea simétrica en ambos hemitórax.

#### *1.2.2.5. Cuidados después de la intubación.*

El éxito de las maniobras y la prevención de posteriores complicaciones de las mismas requiere un control estricto del paciente durante al menos 24 horas. Concretamente vigilando las siguientes instrucciones:

- Se deben evitar líquidos orales durante un mínimo de 4 horas, por el cierre incompleto de la glotis durante el periodo postintubación inmediato.
- 
- Se deben realizar determinaciones de gases y pH arterial de 30 a 60 minutos después de la extubación.
- Se debe realizar una radiografía de tórax después de 12 ó 24 horas.
- Se deben iniciar las maniobras de fisioterapia respiratoria.

#### 1.2.3. Complicaciones de la intubación

Las complicaciones de la intubación endotraqueal podemos dividir las según diferentes criterios. Uno de los más habituales y de mayor interés en el estudio que nos hemos planteado son las que utilizan como parámetro el factor tiempo. Así las podemos dividir en inmediatas y tardías.

**Complicaciones inmediatas:** la mayoría se presenta durante la intubación y son fundamentalmente

- Las abrasiones y laceraciones de la lengua, la faringe y la laringe.

- La introducción de secreciones contaminadas en el árbol traqueo-bronquial.
- El neumotórax por barotrauma.
- El espasmo laríngeo y el broncoespasmo.
- Las hemorragias y los tapones por mal cuidado del tubo.
- La disfagia y la aspiración postextubación.
- Las perforaciones traqueo-esofágicas.
- La autoextubación.

**Complicaciones tardías:** aparecen posteriormente y son dependientes del tiempo de intubación. Nos podemos encontrar ante:

- Los granulomas y las cicatrices en las cuerdas vocales.
- Las ulceraciones de la superficie traqueal.
- Los anillos laríngeos.
- La condritis laríngea que genera estenosis traqueal.
- La traqueomalacia que también puede generar estenosis.
- La disfagia.
- El edema laríngeo.
- La parálisis de una hemilaringe.

Además del tiempo transcurrido se pueden tomar en consideración una serie de factores que permiten predecir el riesgo de aparición de estas complicaciones durante o después de una intubación. Estos son:

- La realización de una intubación traumática.
- Usar un tubo endotraqueal grande.
- Los cuidados inadecuados del paciente, con una técnica de aspiración traumática o poco frecuente y/o un usar gases humidificados.
- La posible coexistencia de infección.
- La existencia de enfermedad sistémica subyacente.

Tal como ya habíamos anticipado, de todos estos factores que pueden influir en la aparición del daño ocurrido en la



intubación, el factor más relevante, ya que determina la severidad del daño post-intubación, es el tiempo de intubación (98-104). No existen, además, unas recomendaciones universales respecto a la duración del tiempo de intubación.

### 1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

En general, una intubación prolongada supera la duración de una anestesia, y dura de ocho horas a dos semanas, incluso hasta varios meses. Normalmente se fija el límite para los adultos en dos semanas, y entre cuatro a seis semanas para los niños. No se han descrito con precisión los límites a partir de los cuales las complicaciones aumentarían significativamente (105-108). Se desconoce cuál es el momento exacto en el que la intubación oro-traqueal comienza a suponer un riesgo para la aparición de secuelas tras la extubación (5, 109, 110).

Se han realizado numerosos estudios para determinar los rangos de tiempo que puedan minimizar las complicaciones de la intubación (111-170).

Muchos de estos estudios se han realizado en animales de experimentación: así han utilizado perros (84, 104, 127, 132, 137, 142), gato (139), conejo (116,125,140) cerdo (110, 123, 124) o incluso caballos (167). De los más recientes, el trabajo de Nseir en 2007 (123,124) en el que estudia la mucosa traqueal de doce cerdos intubados durante 48 horas. En estos encuentra lesiones del tipo ulceración de la mucosa, metaplasia escamosa e inflamación sin encontrar diferencias significativas entre los que habían sido intubados con tubos endotraqueales con dispositivo neumático de presión frente a los que

habían sido intubados con tubos endotraqueales sin dispositivo neumático de presión.

Otros estudios de interés en modelos animales son los trabajos llevados a cabo en animales jóvenes por Brodsky (100), por Wiswell (110) así como por Tood (11). Concretamente los estudios de Brodsky y colaboradores valoran los resultados argumentando también grado de inmadurez de la vía aérea de corderos de corta edad.

En humanos el numero de estudios es poco relevante y al igual que en los modelos animales los más numerosos se han llevado a cabo en el ámbito neonatal y pediátrico (168). Entre ellos destacan trabajos como el de Barbosa (122) que estudia veintisiete pacientes de UCI intubados entre 27-317 horas y que durante la autopsia se estudio la mucosa traqueal. Correlaciona el tiempo de intubación con la gravedad de los hallazgos histológicos de la perdida de cilios en las células del epitelio de la mucosa, la presencia de ulceración y erosión, la presencia de metaplasia, la presencia de infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares, la presencia de hiperplasia celular y la presencia de necrosis celular con el tiempo de intubación y concluyen que el tiempo de intubación fue un factor determinante para la gravedad de las lesiones histológicas.

La dificultad de obtener material humano es evidente en estas condiciones por lo que en muchos casos se recurre a muestras procedentes de autopsias (38, 103, 127), siendo incluso en estos casos un numero muestral bajo (104, 127, 142)

También condiciona los estudios histopatológicos el poder disponer en de equipamiento para estudio ultraestructural, por lo que preferentemente se trata de estudios a nivel de microscopia de luz y ocasionalmente microscopia de barrido que solo permitiría confirmar la presencia o

ausencia de diferenciaciones ciliares en superficie. Concretamente son estudios con microscopia electrónica de barrido en perros (103, 132) y corderos (108). Richter (41) estudia, mediante microscopio electrónico de barrido, las lesiones acontecidas en la mucosa traqueal veintitrés pacientes intubados entre 4-20 días y demuestra que las lesiones más graves se observan en los pacientes con mayor tiempo de intubación. Otros autores también han descrito la pérdida de cilios en la mucosa traqueal durante la intubación pero explican que solamente con el paso del tubo endotraqueal es suficiente para ocasionar la destrucción de estos (122).

Con todo ello las investigaciones más recientes (115) concluyen en la necesidad de más estudios histopatológicos a nivel óptico que determinen el daño en la mucosa traqueal derivado de la intubación y que lo correlacionen con el factor tiempo. También es necesario ampliar la información en lo que se refiere a los hallazgos ultraestructurales que aparecen durante la intubación ya que los datos existentes son poco numerosos y fundamentalmente a nivel de microscopia electrónica de barrido.

#### 1.4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

De la experiencia clínica que se vive a diario en los servicios de medicina intensiva así como de los estudios previos analizados y resumidos en la presente introducción nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo:

En la intubación orotraqueal se producen lesiones en la estructura traqueal.

Estas alteraciones se producen por efectos mecánicos del instrumental utilizado o incluso por factores físico-químicos asociados.

Es necesario tipificarlas no solo a nivel histopatológico básico sino a nivel ultraestructural, ya que algunas de las

disfunciones traqueales post-intubación pueden estar justificadas por la afectación ciliar que creemos que produce precozmente y condiciona el resto de las lesiones.

## 2.OBJETIVOS



Los objetivos planteados en este trabajo son:

- 1- Estudiar la afectación de la estructura traqueal en pacientes que han sido intubados.
- 2- Analizar los aspectos ultraestructurales con particular énfasis en la afectación ciliar.
- 3- Detallar las correlaciones de las posibles alteraciones estructurales con los factores clínicos iniciales del paciente.
- 4- Evidenciar las posibles relaciones que asocien las lesiones encontradas post-intubación al desarrollo del proceso terapéutico.





### 3.MATERIAL Y MÉTODOS



El presente es un estudio de carácter descriptivo sobre la mucosa traqueal tras el proceso de intubación llevado a cabo con fines terapéuticos. Los pacientes reclutados para este estudio procedían de los Servicio de Otorrinolaringología (ORL) y Reanimación del Hospital General Universitario de Valencia. Las muestras biopsiadas fueron remitidas al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, en donde fueron procesadas y estudiadas.

### 3.1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La selección de pacientes y recogida de muestras se llevo a cabo a lo largo de más de una año, concretamente catorce meses. Todos los pacientes fueron informados y aceptaron de forma voluntaria participar en este estudio. En todo momento se tuvieron en cuenta en el desarrollo del estudio los condicionantes y principios éticos acordes a la Declaración de Helsinki.

Se han estudiado ciento dos pacientes, rechazándose tres al no disponer de datos clínicos suficientes para poder analizarlos en el conjunto de casos. Como referente o controles se han tomado preparados traqueales de pacientes no intubados del archivo del Servicio de anatomía Patológica de Hospital Clínico Universitarios de Valencia.

La muestra se obtuvo del cartílago traqueal extirpado durante la traqueotomía: dos tercios anteriores del segundo anillo traqueal, que incluía en una misma pieza cartílago y mucosa.

Se trataban de treinta y tres mujeres y sesenta y seis varones, con edades comprendidas entre diecinueve y los noventa y ocho años.

### 3.2. DATOS CLÍNICOS DE INTERES

Se recogieron en todos los pacientes del estudio las siguientes variables:

- Datos personales de filiación y hábitos: edad, sexo, hábito tabáquico y hábito alcohólico
- Antecedentes personales y familiares de patología aguda o crónica de interés
- Tratamiento farmacológicos
- Cirugías previas en relación con el área a estudio
- Datos de interés de la cirugía actual: motivo de la intubación, tiempo de intubación y presencia de neoplasias previas de la esfera otorrinolaringológica.
- En nuestro estudio es de destacar que siempre se utilizaron sondas de policloruro de vinilo con un balón de baja presión y gran volumen.

### 3.3. PROCESADO PARA ESTUDIO ESTRUCTURAL

Realizamos primero una aproximación al estudio estructural a nivel de microscopia óptica de cortes semifinos y después el análisis ultraestructural de las muestras mediante microscopia electrónica de transmisión. El procesado se ha realizado siguiendo el protocolo que se indica a continuación:

- La muestra obtenida era inmediatamente fijada con glutaraldeído al 2,5% diluido en tampón fosfato 0.03M a 7,4 pH, durante 4 horas en nevera ( 4°C)
- Posteriormente se lavaba con tampón fosfato
- Fijación con tetróxido de osmio al 1%, durante 1 hora a temperatura ambiente

- Deshidratación: tras un nuevo lavado se deshidrataba en concentraciones crecientes de acetona
- Inclusión: tras utilizar óxido de propileno primero mezclado con la acetona, luego sólo y finalmente mezclado con la resina, se procedía a realizar los bloques con la mezcla de EPON 812, (TAAB lab., Inglaterra) utilizando moldes de conformación pre-establecida. Los bloques así formados se identificaban con una etiqueta interior y se polimerizaban a 60°
- Corte: tras retirar la resina sobrante de todos los bloques, se exponía la muestra y se realizaban los cortes semifinos de 1-2  $\mu$  con un ultramicrotomo (Microtómica Ultracut E, Reichert-Jung, Leica, Illinois) (figura 14) y cuchillas de vidrio
- Selección: luego de teñida la muestra con azul de toluidina se seleccionaban a microscopía óptica (Nikon YS2-H) (figura 15) las áreas más representativas de los cortes semifinos para su posterior estudio ultraestructural



---

figura 14: microtomo Ultracut E de Reichert-Jung

---



---

figura 15: microscopio óptico Nikon Eclipse E 200 con cámara digital acoplada Nikon Coolpix 4500

---

- Desde esta selección se realizaban los cortes ultrafinos (90 nm), con cuchillas de diamante.
- Aumento del contraste: los cortes ultra-finos se tiñeron con acetato de uranilo y citrato de plomo (Reynolds, 1963)
- Observación: finalmente hemos utilizado para el estudio de la ultraestructura un JEOL JEM 1010 (Tokio, Japón) trabajando a 60 kilovoltios, y una cámara digital Megawiu III (Soft Imaging System) (figura 16 ).



figura 16: microscopio electrónico de transmisión JEOL-JEM 1010 y cámara Megawiu III

### 3.4. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo para obtener frecuencias simples de cada una de las variables de estudio con el fin de conocer la distribución de cada variable. En el ámbito bivalente se resumió la información de pares de variables categóricas mediante tablas de contingencia y se

practicaron pruebas Chi-cuadrado para evaluar diferencias de proporciones en la relación de pares de variables categóricas. Por otro lado, y siguiendo en este ámbito bivalente, para explicar algunas variables cualitativas dicotómicas en relación con factores clínicos o de otro tipo se utilizaron regresiones logísticas binarias univariantes (una variable explicativa frente a una variable respuesta dicotómica). Además, se utilizaron modelos de regresión logística multivariante cuando la situación lo requería para explicar variables cualitativas dicotómicas en relación con varios factores clínicos o de otro tipo simultáneamente. Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes básicos de la versión R 2.12.1 del programa R (171).



## 4.RESULTADOS



Tal como se anticipó en material y métodos, el presente estudio se realizó a partir de ciento dos casos, todos ellos pacientes de los Servicios de Otorrinolaringología y de Reanimación del Hospital General Universitario de Valencia.

Todos estos pacientes fueron intubados en algún momento de la evolución del proceso que determinó su estancia en este hospital. La traqueotomía se practicó en unos casos por intubación prolongada y en otros casos post-intubación anestésica, dado que la cirugía otorrinolaringológica practicada requería una traqueotomía al finalizar o durante el proceso quirúrgico. Durante la misma se obtuvo una muestra histológica del segundo anillo traqueal.

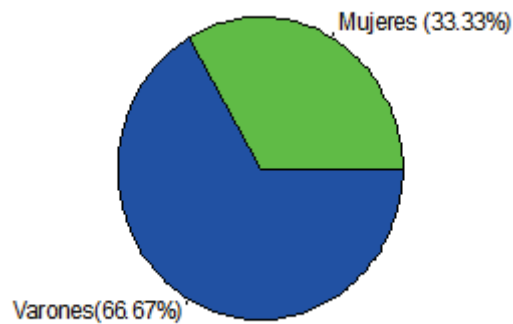
En tres casos de los ciento dos casos analizados no se pudo recuperar la historia clínica, por lo que para los estudios estadísticos solo se tuvieron en cuenta noventa y nueve.

En otros cuatro casos no se indicaba en la historia el tiempo de intubación, por lo que para esta variable se incluyeron en el estudio noventa y cinco casos. Y de estos noventa y cinco casos a catorce se les practicó la traqueotomía directamente sin intubación previa, por lo que para esos pacientes la variable del tiempo de intubación se contabilizó como tiempo cero; es por este motivo por lo que se excluyen para el estudio estadístico. De estas consideraciones se deriva que el estudio que hemos realizado de la mucosa traqueal y su correlación con el factor tiempo de intubación permita aportar los resultados de ochenta y un pacientes.

#### 4.1. TIPO DE PACIENTES BIOPSIADOS Y CONDICIONANTES CLÍNICOS

##### 4.1.1. Género

Del total de los noventa y nueve casos motivo de estudio, dos terceras partes eran varones, concretamente sesenta y seis casos, y los treinta y tres casos restantes eran mujeres; lo que en porcentajes supone un 66.67 % de varones frente a un 33.33% de mujeres tal como se muestra en el gráfico 1.



---

gráfico 1: representación de la separación de los casos por género

---

##### 4.1.2. Edad

Las edades de los pacientes que fueron intubados y cuya mucosa fue estudiada tras la extubación, estaban comprendidas entre los diecinueve y los noventa y ocho años. En la mayoría de los casos la edad se encontraba entre los cincuenta a los ochenta años, con un pico de edad en la franja de edades entre los sesenta y los setenta años (gráfico 2).

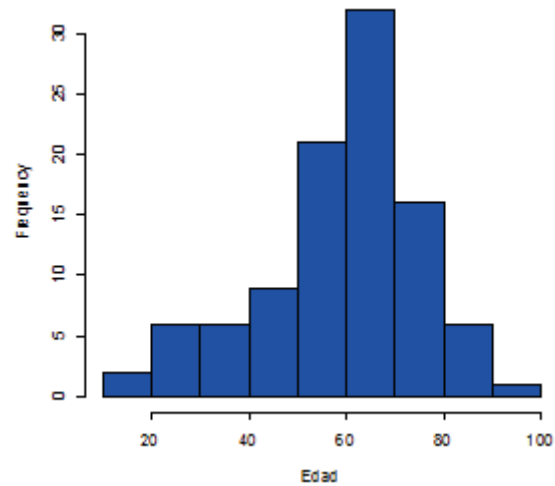


gráfico 2 : representación de la separación de los casos por edad

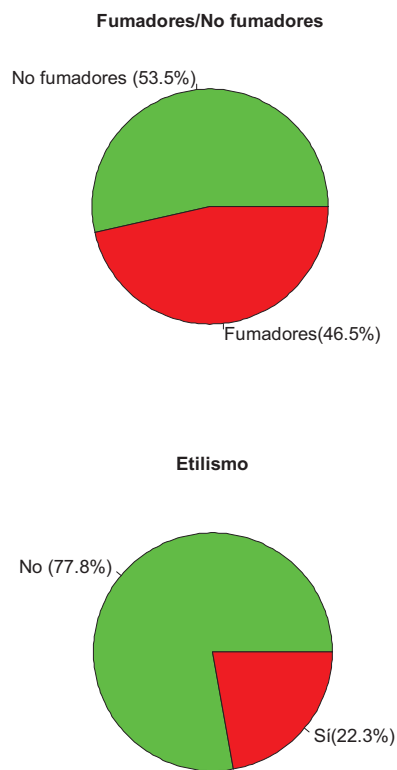
Para posteriormente establecer relaciones de la edad con otros condicionantes agrupamos los casos por grupos etarios de la siguiente manera: grupo 0, pacientes de menos de cincuenta años; grupo 1, aquellos cuyas edades estaban comprendidas entre cincuenta y sesenta años; grupo 2, en el que se incluían aquellos casos comprendidos entre las edades de más de 60 años y menos de 70 años y un grupo 3, que reunía a los pacientes sometidos a biopsia tras intubación y cuya edad superaba los setenta años (tabla 1).

Grupo	Edad (años)	Nº de casos
0	Menores de 50 años	23
1	Entre 50 y 60 años	21
2	Entre 60 y 70 años	32
3	Mayores de 70 años	23

tabla 1: distribución de los casos por grupos de edad

#### 4.1.3. Hábitos tabaco / alcohol

La mitad de los casos eran pacientes con hábito tabáquico (fumadores) (46/99) y en menos de un cuarto de los casos (21/99) tenían hábito alcohólico (etilismo). Esto supone en porcentajes un 53.5% de casos no fumadores frente a un 46.5% de casos fumadores y un 77.8% de casos sin hábito alcohólico frente a un 22.2% de casos con hábito alcohólico (gráfico 3).




---

gráfico 3: representación de la separación de los casos por grupos de fumadores /no fumadores y grafica de la separación de los casos por grupos con etilismo /no etilismo

---

#### 4.1.4. Patologías víricas

Hemos tenido en cuenta la presencia o ausencia de infección por virus que pueden ocasionar patología crónica y pudiesen crear cambios en el epitelio de las mucosas como son la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH).

En la mayoría de nuestros casos no se evidenciaba una patología vírica asociada (91/99). Solo hay un caso infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, cinco infectados por el virus de la hepatitis C y dos infectados por el virus de la hepatitis B (tabla 2).

Infección vírica / no infección vírica	Nº de casos
Sin infección vírica	91
VIH	1
VHC	5
VHB	2

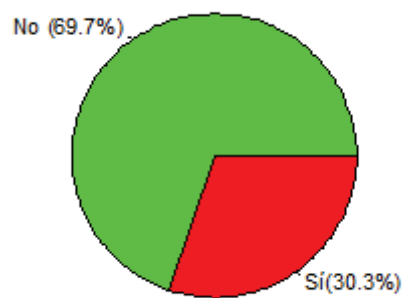
---

tabla 2: número de casos que tienen infección vírica por VHB, VHC o VIH

---

#### 4.1.5. Patologías neoplásicas de la esfera otorrinolaringológica

También hemos tenido en cuenta la presencia de patología oncológica previa de la esfera otorrinolaringológica. Concretamente de los noventa y nueve casos, treinta tenían patología oncológica, lo que supone un 69.7% de casos libres de patología oncológica y un 30,3% de casos afectados de patología oncológica de la esfera otorrinolaringológica (gráfico 4).




---

gráfico 4: representación de la separación de los casos por grupos de afectados por patología oncológica de la esfera otorrinolaringológica y los no afectados

---

#### 4.2. MODIFICACIONES DE LA ESTRUCTURA TRAQUEAL

El estudio histológico llevado a cabo a nivel de microscopia óptica y realizado sobre los cortes semifinos, nos han permitido evidenciar los hallazgos que se describen en los siguientes apartados.



#### 4.2.1. Preservación del epitelio

De los noventa y nueve casos en los que se pudo estudiar el tejido biopsiado solo conservaban el epitelio ochenta y cuatro casos (figura 17), estando ausente en los quince casos restantes (figura 18).

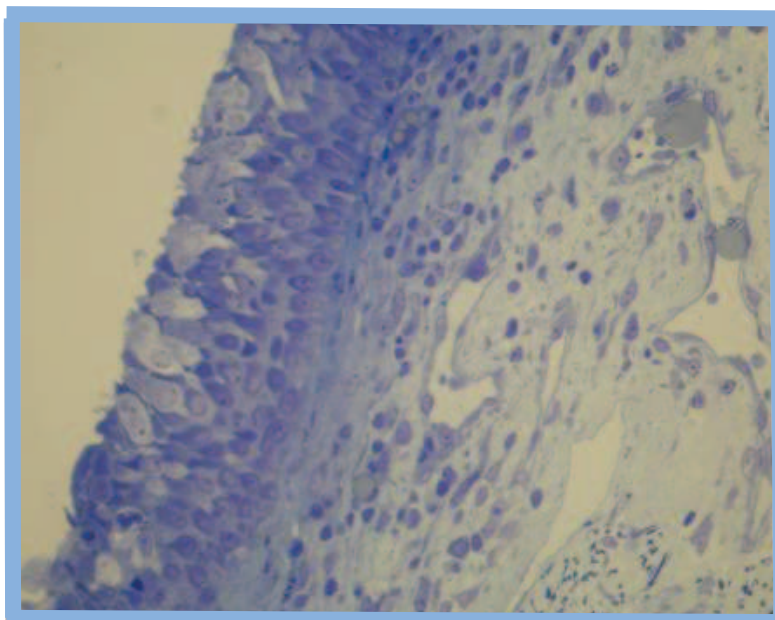


figura 17: imagen de la mucosa traqueal tras intubación, con preservación del epitelio y normalidad del conjuntivo subyacente

Esto supone que en un 84.8% de los casos persistía el epitelio, tras el proceso de intubación, y en un 15.2% de las biopsias este recubrimiento epitelial se perdió tras la intubación (gráfico 5).

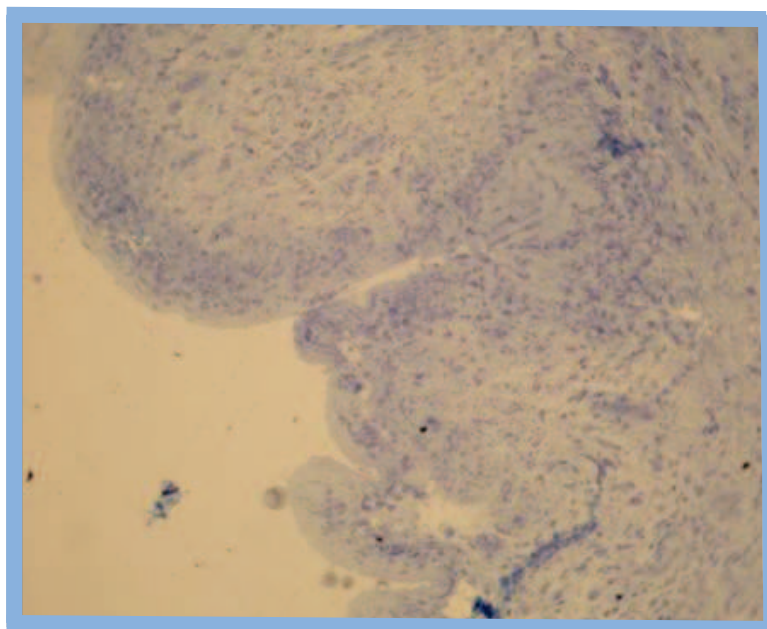


figura 18: imagen de la mucosa traqueal tras intubación, con ausencia del epitelio e inflamación del conjuntivo en profundidad



gráfico 5: representación de la separación de los casos según presentaran el epitelio conservado y casos sin preservación del epitelio

#### 4.2.2. Conservación del epitelio pseudoestratificado

Tras el proceso de intubación el estudio de la mucosa obtenida en la biopsia evidenció, tal como hemos comentado en el apartado anterior, que ochenta y cuatro casos conservaban el epitelio del revestimiento traqueal. Pero solo en veinticinco casos se respetaba el epitelio pseudoestratificado ciliado, propio de la mucosa traqueal (figura 19); mientras que en los cincuenta y nueve casos restantes se apreciaron cambios en la arquitectura del mismo que estarían en relación con el proceso de intubación que se llevo a cabo.

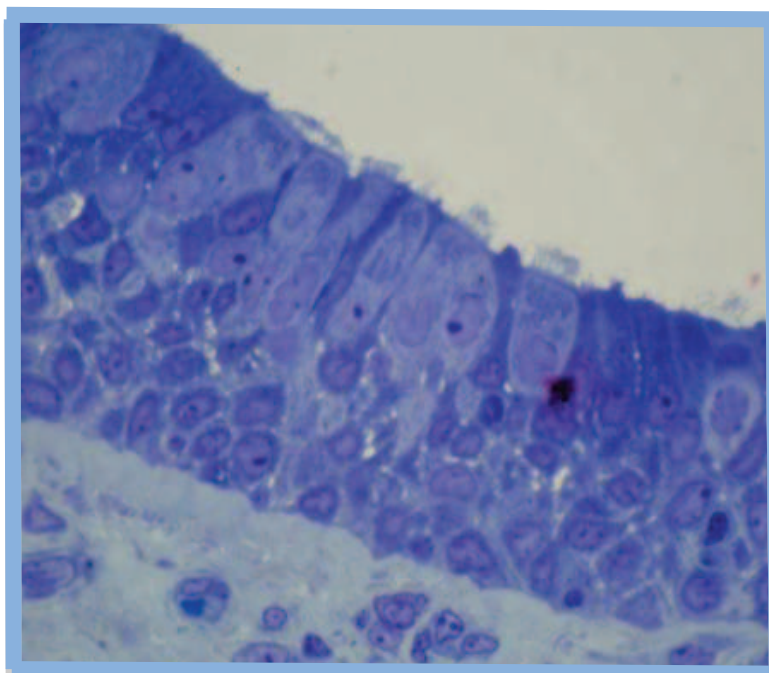
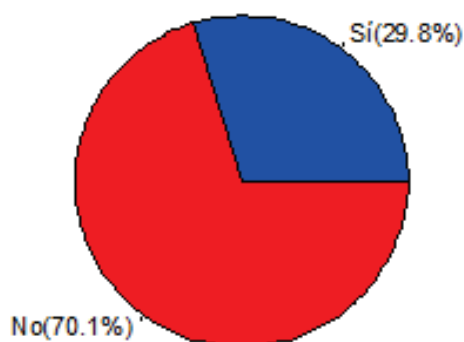


figura 19: imagen de la mucosa traqueal tras intubación, con presencia de un epitelio pseudoestratificado cilíndrico y ciliado

Esto supuso que de los casos que conservan el epitelio para su estudio, solo un 29.8% tenían el epitelio pseudoestratificado original; mientras que un 70,1% de los casos presentaban cambios en el mencionado patrón epitelial de la mucosa traqueal (gráfico 6).



---

gráfico 6: representación de la separación de los casos con el epitelio pseudoestratificado original conservado y casos que lo han perdido tras la intubación

---

#### 4.2.3. Metaplasia del epitelio

En los cincuenta y nueve casos en que el epitelio original de la tráquea de tipo pseudoestratificado se vio modificado, encontramos cambios tendentes a la metaplasia escamosa (epitelio pluriestratificado) en treinta y dos biopsias. Los veintisiete casos restantes tenían fragmentos mínimos de epitelio, o bien el mencionado epitelio estaba desestructurado o estaba desprendido parcialmente, por lo que no era viable para su clasificación (figura 20).

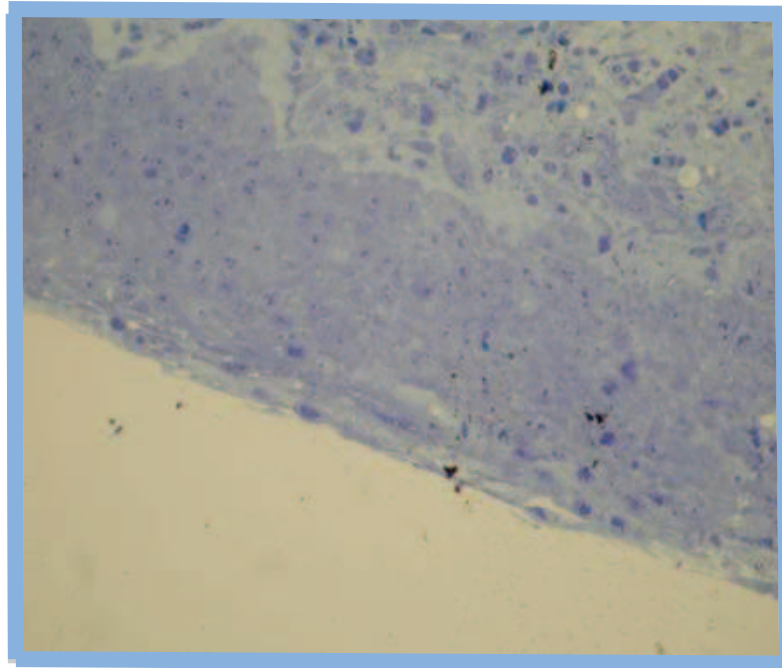
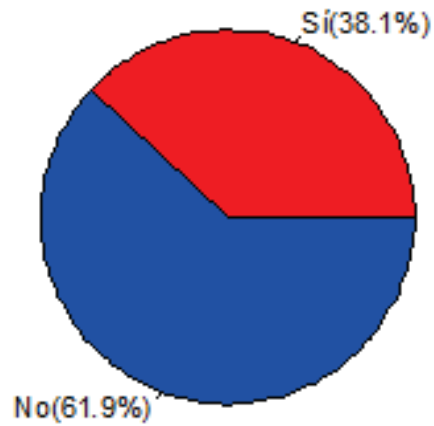


figura 20: imagen de la mucosa traqueal tras intubación, mostrando un recubrimiento epitelial con tendencia a la metaplasia escamosa

Si tenemos en cuenta el porcentaje de casos con conservación del epitelio, encontramos que un 38.1% de los casos tenían metaplasia frente a un 61.9% de los casos que no la sufrían (gráfico 7).



---

gráfico 7: representación de la separación de casos con el epitelio pluriestratificado propio de la metaplasia del total de los casos que conservan el epitelio

---

#### 4.2.4. Conservación de cilios

En condiciones normales el epitelio pseudoestratificado traqueal presenta un ribete ciliar en su superficie luminal, que tras la intubación puede verse afectado.

En nuestro estudio solo treinta y cinco de los casos de los ochenta y cuatro casos que preservaban el epitelio conservaban también su reborde ciliado (figura 21).

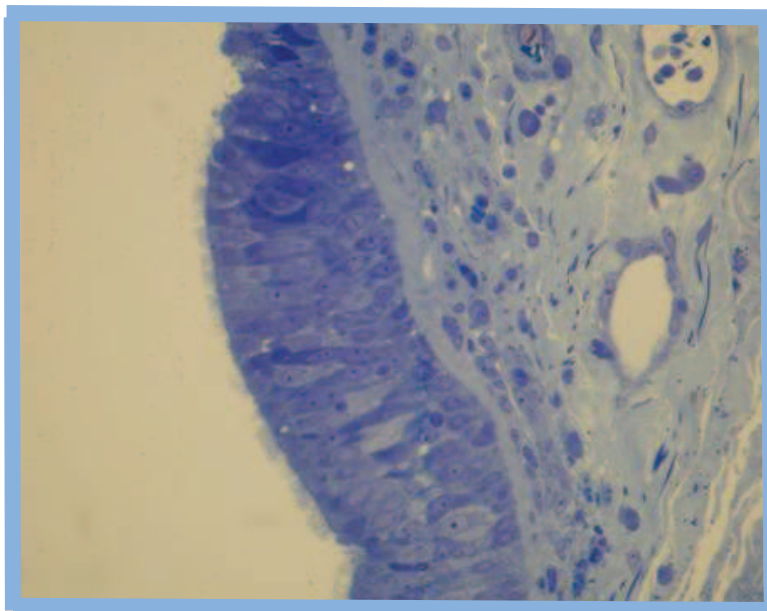
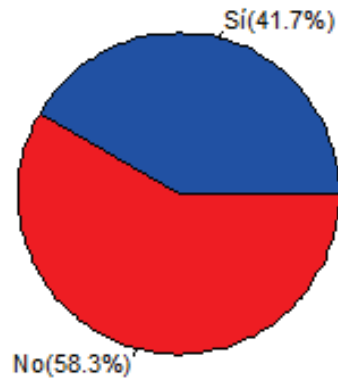


figura 21: imagen de la superficie epitelial de una mucosa tras intubación, mostrando numerosas diferenciaciones ciliares

Esto supone que en el 41.7% de los casos con conservación del epitelio mantenían sus diferenciaciones ciliadas frente a un 58.3% de los casos que conservaban el epitelio pero perdían la superficie ciliar de sus células de revestimiento (gráfico 8).



---

gráfico 8: representación de la separación de los casos con el epitelio conservado y persistencia de los cilios frente a los casos que conservan el epitelio pero con ausencia de cilios

---

#### 4.2.5. Otras alteraciones

De los noventa y nueve casos cuyas biopsias fueron validas para el presente estudio solo en cuarenta y cuatro muestras se evidenciaba la presencia de cartílago en los planos profundos (figura 22).



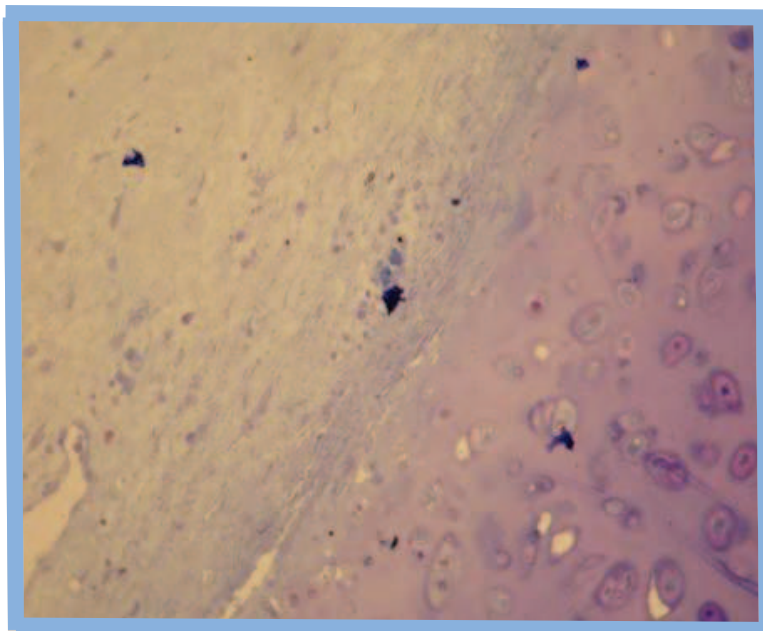


figura 22: imagen de los planos profundos de la biopsia tras intubación, que muestra normalidad en cartílago, pericondrio y tejido conjuntivo más externos

De estos cuarenta y cuatro casos en tres biopsias el cartílago estaba mineralizado parcialmente. Estos tres casos eran: un paciente de 76 años de edad y 13 días de intubación, un enfermo de 70 años de edad y sometido a 17 días de intubación y, finalmente un tercer paciente, más joven, concretamente de 21 años de edad y tras 20 días de intubación (figura 23) .

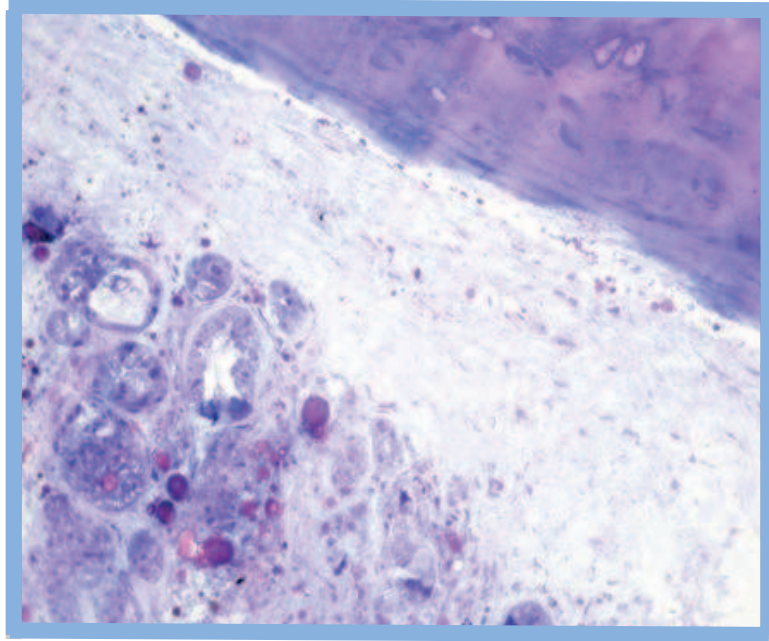


figura 23: imagen de los planos profundos de la biopsia tras intubación, que muestra normalidad en cartílago, pericondrio y tejido conjuntivo más externos

La conservación de las glándulas en las biopsias estudiadas se pudo constatar en ochenta de los noventa y nueve casos estudiados; no se apreciaron cambios histológicos significativos a nivel óptico, si bien había una tendencia a la ectasia glandular (figura 24).

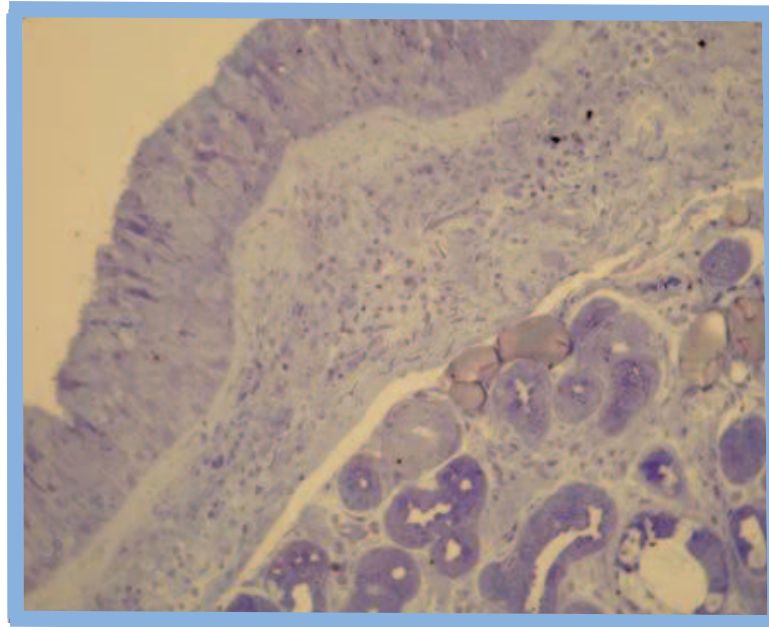


figura 24: imagen de la mucosa tras intubación, que evidencia persistencia del epitelio pseudoestratificado, infiltrado inflamatorio del conjuntivo y ectasia glandular

#### 4.3. MODIFICACION ULTRAESTRUCTURAL DEL SISTEMA CILIAR

Tras la primera aproximación al estudio estructural de la mucosa traqueal tras el proceso de intubación, realizado a nivel de microscopia óptica mediante cortes semifinos, pasamos al análisis ultraestructural de las muestras mediante microscopia electrónica de transmisión.

De cada uno de los casos estudiados a nivel óptico se seleccionaron las muestras más representativas para estudio ultraestructural, y de estos bloques se realizaron los cortes ultrafinos que fueron estudiados y fotografiados, sin más datos que el número de biopsia, para posteriormente correlacionarlos con el resto de datos ópticos y clínicos.

Constatamos que la conservación de la biopsia traqueal era, en general, adecuada. La buena preservación de las estructuras motivo de estudio era la esperable y deseable para la realización del estudio, dado que fueron fijadas de manera inmediata a la toma del espécimen biopsico y remitidas a continuación al laboratorio de microscopia electrónica del Departamento de Patología de la Universidad de Valencia. Es por ello que en los casos en los que la preservación de la muestra presentaba alteraciones hemos considerado que estas eran debidas al proceso de la intubación y los condicionantes clínicos del paciente.

En algunos casos la cantidad de muestra remitida permitía estudiar el conjunto de la mucosa, conteniendo epitelio y conjuntivo subyacente, e incluso el soporte cartilaginoso de profundidad. En algunos casos no se evidenciaban modificaciones en la ultraestructura de la mucosa traqueal ni en sus diferenciaciones ciliares, no modificándose ni su número ni su estructura axonémica (figura 25).

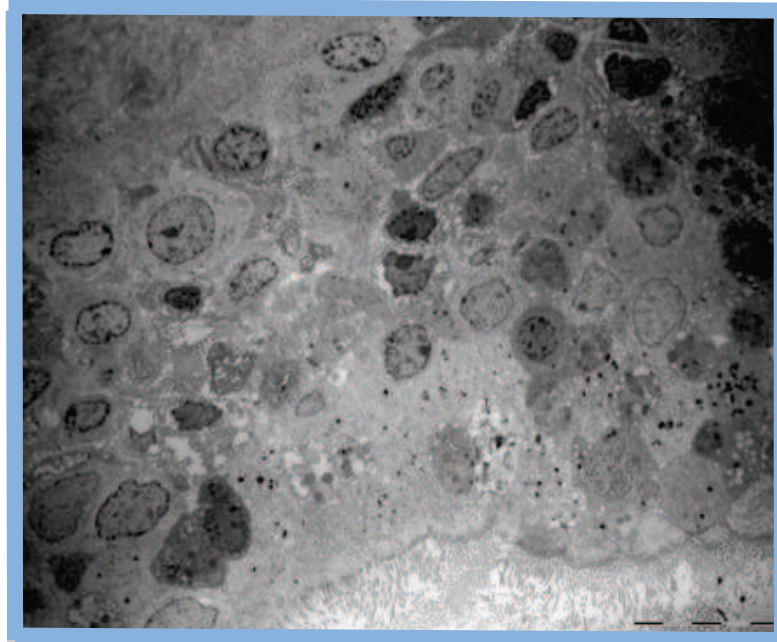


figura 25: imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación, que evidencia la presencia de un recubrimiento epitelial con abundancia de cilios

En otros casos era frecuente encontrar diferentes áreas de afectación de las estructuras dentro del estudio de la muestra, y en estos casos se catalogaron en el grupo de mayor afectación. Así por ejemplo si la muestra presentaba una gran pérdida de cilios pero estos persistían en alguna célula aislada, se catalogaron como sin cilios (figura 26).

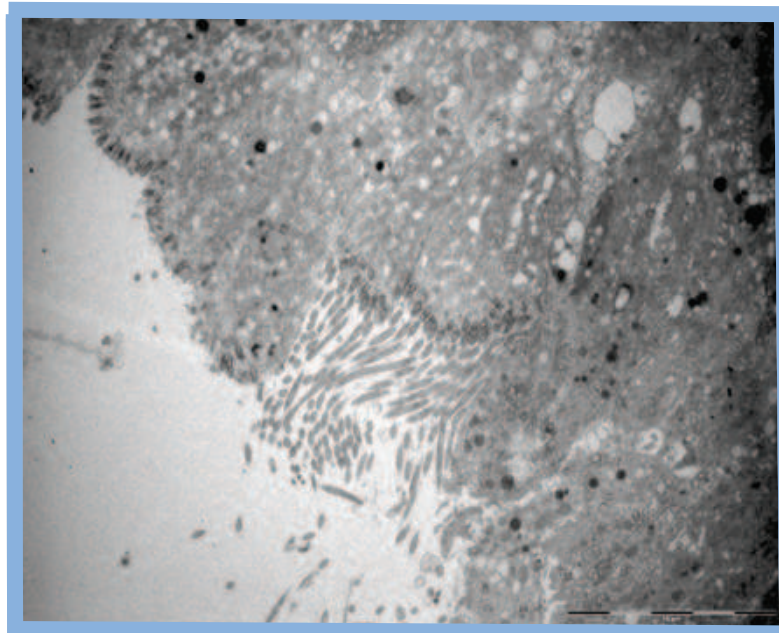


figura 26: imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación, que evidencia la ausencia de una banda epitelial continua ciliada con presencia aislada de alguna célula residual con cilios

En la mayoría de los casos la superficie libre estaba tapizada por un epitelio; solo en quince casos la superficie libre había perdido el recubrimiento epitelial y aparecía expuesto el tejido conjuntivo subyacente.

La estructura de esta mucosa traqueal analizada a nivel de microscopia electrónica, tras el proceso de intubación realizado a los pacientes, nos permitió constatar que nos podíamos encontrar ante casos de un recubrimiento mucoso dentro de los límites de la normalidad. Encontrábamos, en estos casos, un epitelio pseudoestratificado con gran cantidad de células ciliadas, y escasas células mucosas (figura 27 A y B); este epitelio no presentaba elementos inflamatorios infiltrados y su membrana basal no se encontraba aumentada de tamaño respecto al patrón de normalidad.



En el conjuntivo subyacente observábamos un conjuntivo laxo con fibroblastos activos entre haces de colágena y aisladas fibras de elástica. En ese conjuntivo observamos aisladas células defensivas y algunas unidades glandulares, junto con vasos y nervios manteniendo el trofismo tisular. El cartílago subyacente no presentaba alteración de sus células ni su matriz (figura 28 A y B).

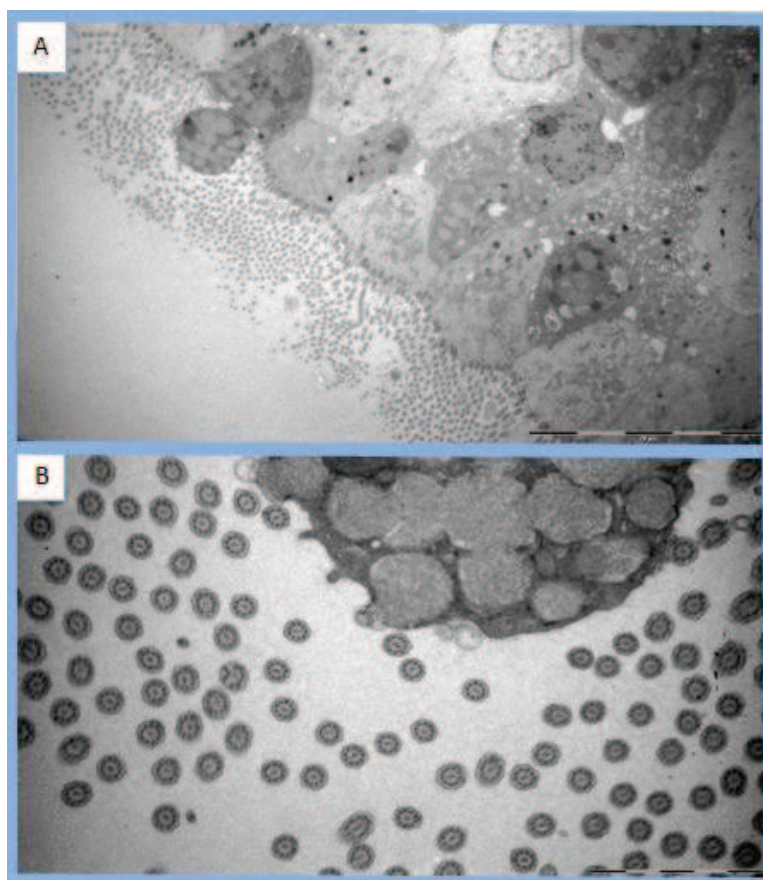


figura 27: A-imagen ultraestructural del epitelio pseudoestratificado con muchas células ciliadas y aisladas mucosas. B-Detalle de la superficie con las diferenciaciones ciliares y la secreción mucosa

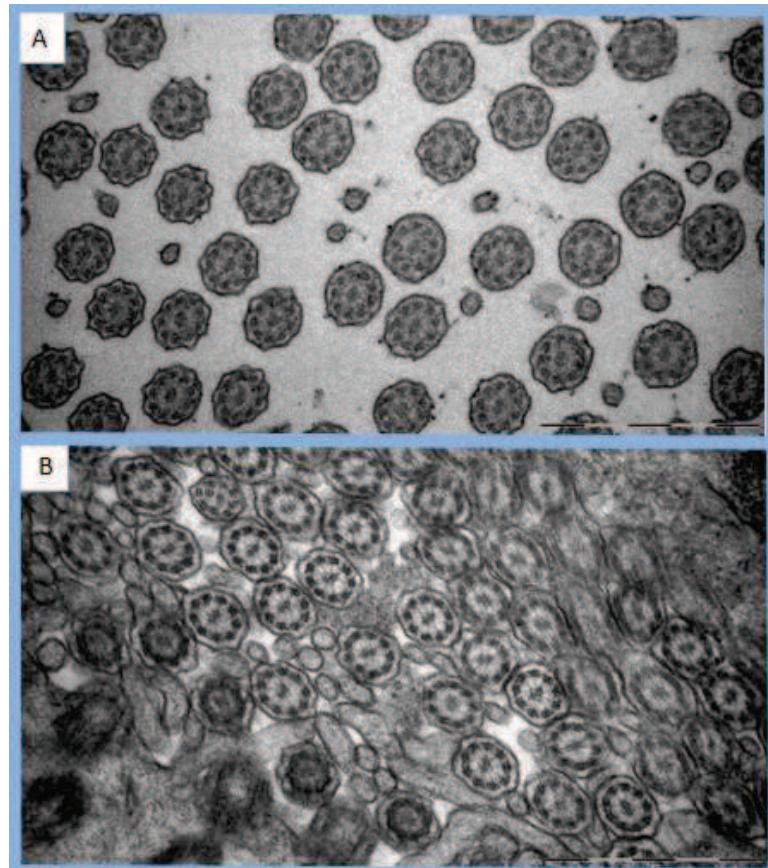


figura 28 A y B: imagen ultraestructural del detalle de las diferenciaciones ciliares, en un corte transversal, que permite evidenciar la normalidad de los axonemas

Los mecanismos de respuesta de la mucosa traqueal ante la presencia en la luz del sistema de aditamentos que permiten mantener abierta la vía aérea en la intubación varían. Algunos van a significar verdaderos mecanismos de intento de protección mientras que en otros casos son signos de deterioro del recubrimiento mucoso y por tanto de su función protectora. Entre los primeros el incremento de las células mucosas con disminución de las ciliadas así como la



transformación escamosa del epitelio, generalmente con disminución de las células ciliares (figura 29).

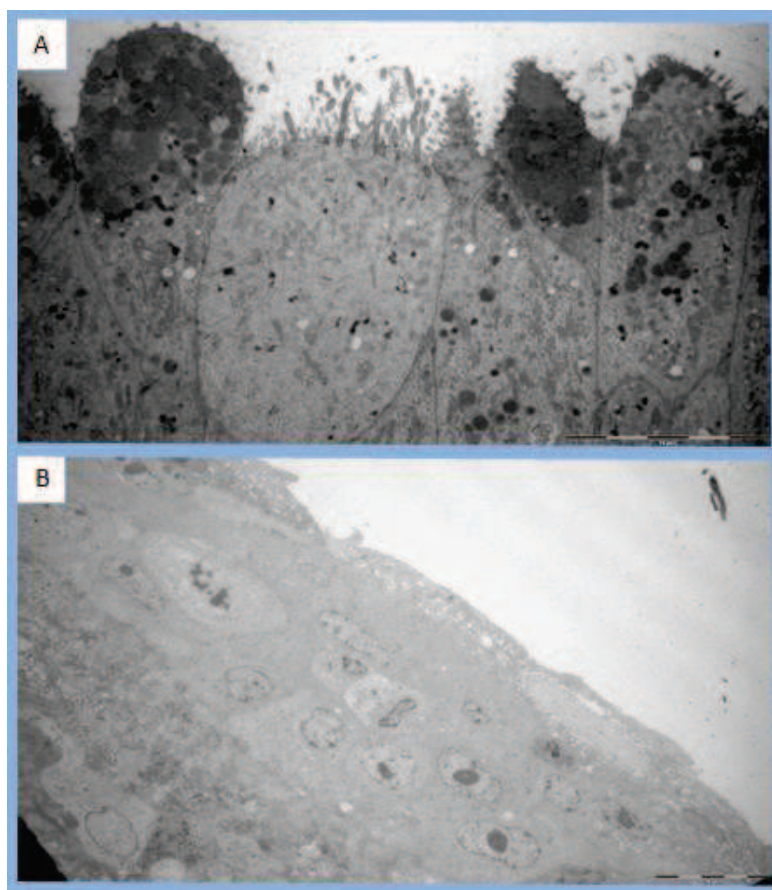


figura 29: A- imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación que muestra el aumento de las células mucosas; B- metaplasia escamosa

Además de disminuir el número de células ciliares, vimos disminuir los cilios y a coexistir con alteraciones de la normalidad ciliar con tendencia a adoptar la forma de complejos ciliares (figura 30 A). Finalmente el número de

células que tapizan la luz puede ser tan escaso que quedaban, en nuestro estudio, amplias zonas desnudas y dejando el conjuntivo expuesto (figura 30 B).

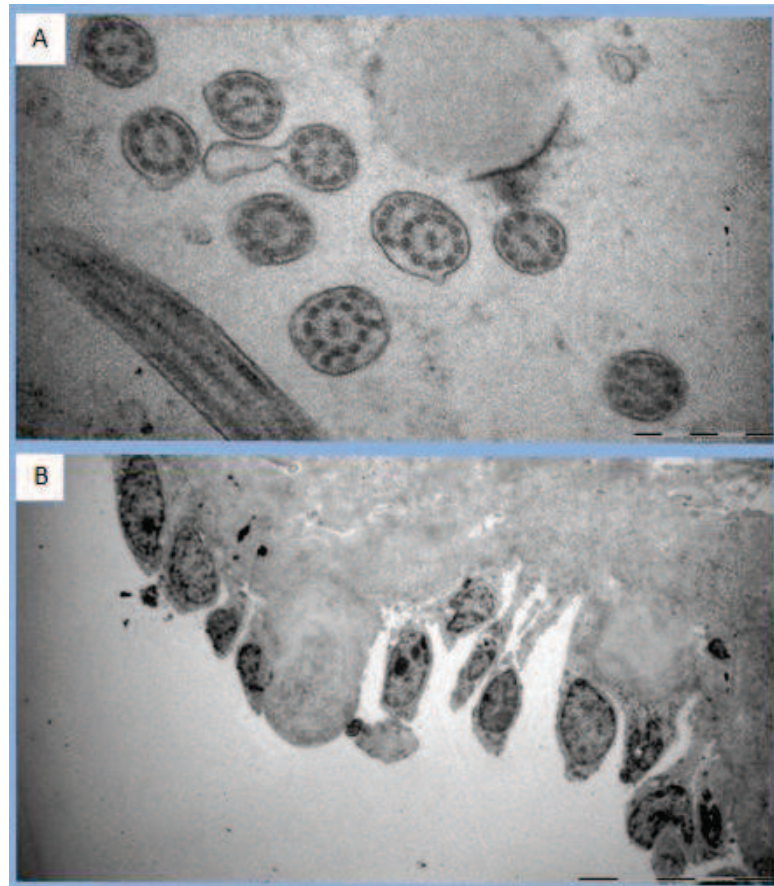


figura 30: A-imagen ultraestructural de complejos ciliares con alteración de la posición y el numero de los microtubulos; B- imagen de la mucosa tras intubación, que evidencia perdida amplia de células epiteliales de recubrimiento

La existencia de complejos ciliares es habitual cuando existe inflamación de la mucosa respiratoria, como ocurría

en algunos de nuestros casos, llegando a ser muy llamativos en los que el axoplasma contenía gran cantidad de microtubulos que se disponían además de manera arbitraria (figura 31 A y B ).

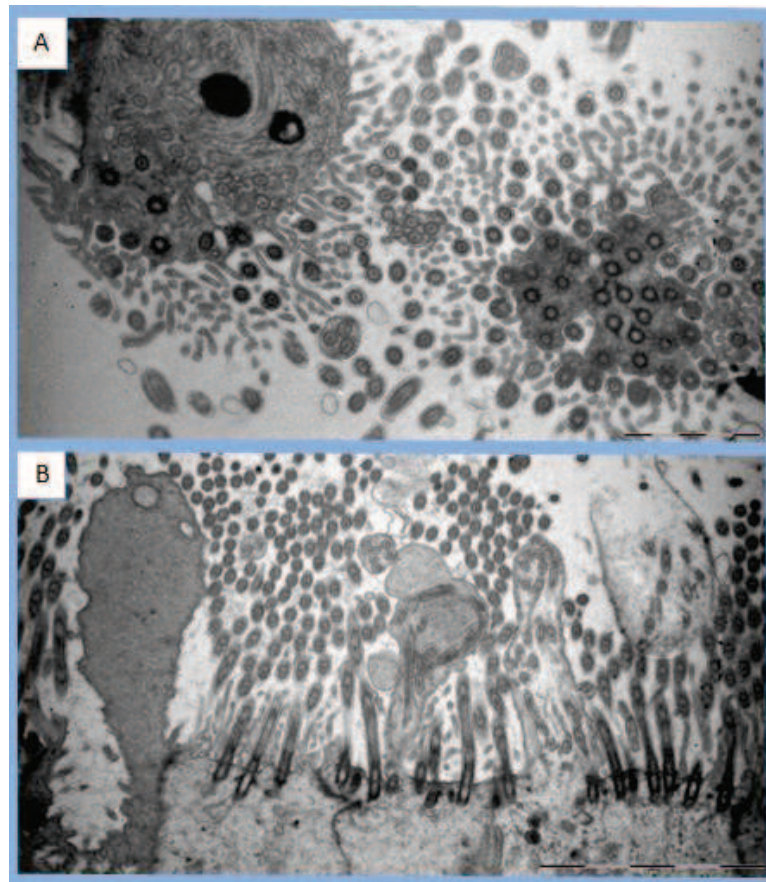
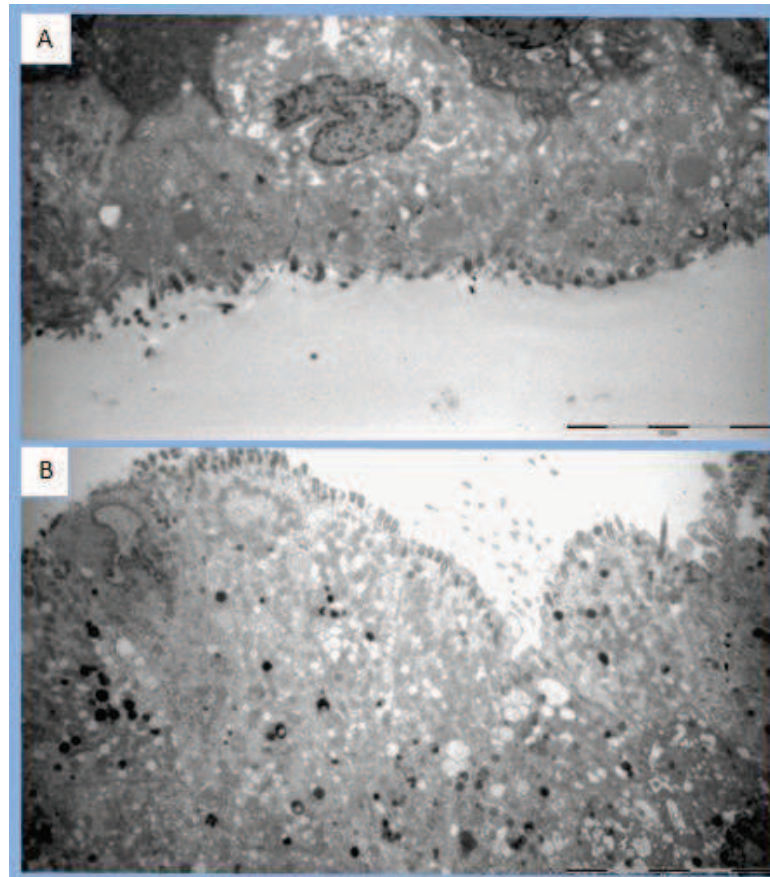


figura 31: A- imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación que muestra llamativos complejos ciliares en corte transversal. B- corte longitudinal

En muchos de los casos el rozamiento de la superficie ciliada puede provocar lesiones y los cilios aparecían cortados a nivel del punto de anclaje quedando en el citoplasma apical el cuerpo basal (figura 32 A y B).



---

figura 32 A y B: imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación con pérdida de cilios pero persistencia de cuerpos basales

---



El mecanismo de roce parece ser el que realmente determina la ruptura del cilio a nivel del anclaje en el cuerpo basal, ya que en los casos en los que ese roce no se producía los cilios persistían (figura 33 A ).

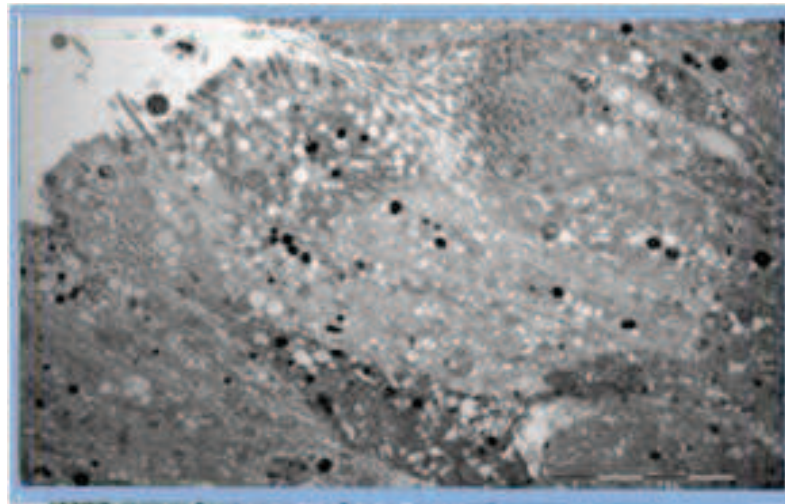


figura 33: imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación que pone de manifiesto como persisten cilios en áreas en donde el roce superficial no es posible

En otros casos la afectación de las células ciliadas se relacionaba con la presencia de un menor número de cilios por célula (figura 34 A y B) (figura 35 A y B).

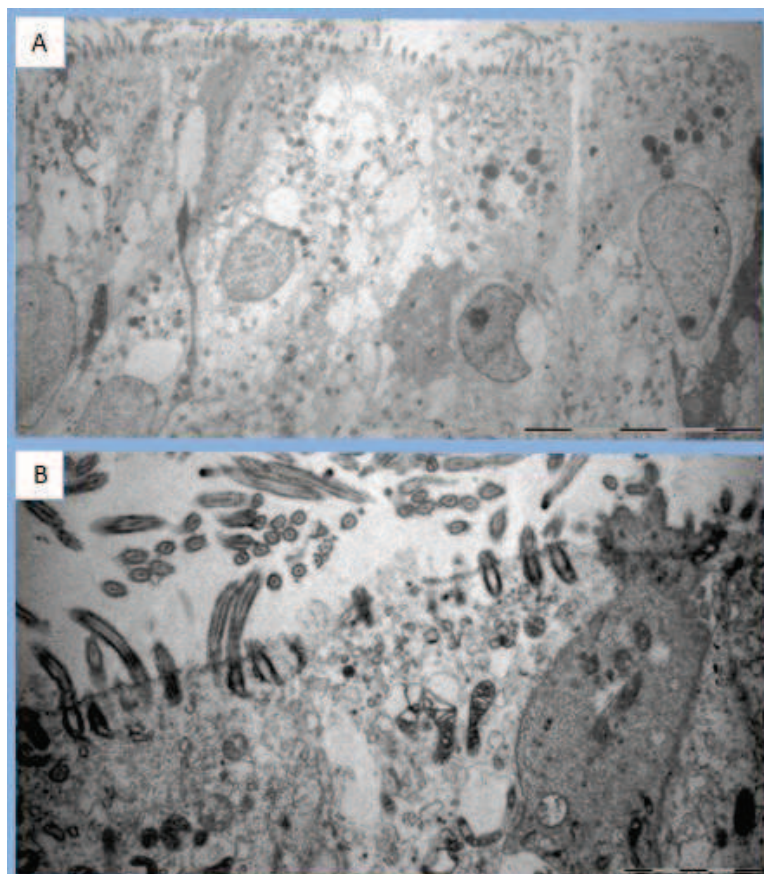


figura 34 A y B: imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación que evidencia una disminución del número de cilios

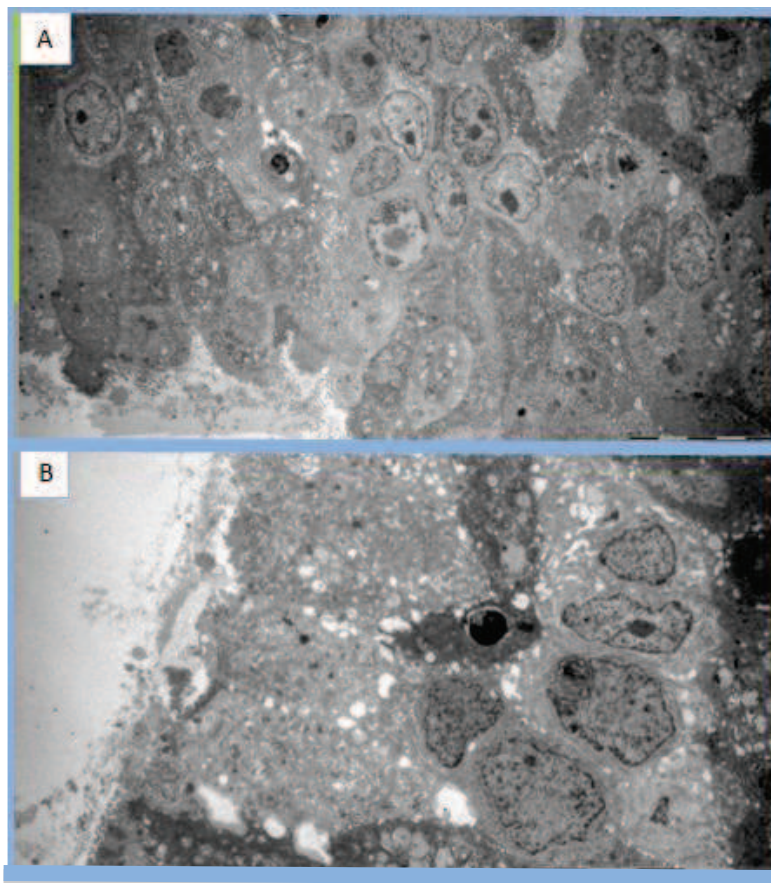


figura 35 A y B: imagen ultraestructural de la mucosa tras intubación que evidencia una disminución del número de cilios

En los casos de pérdida total de cilios pudimos encontrar dos tipos de recubrimiento epitelial: un recubrimiento con células que tenían en superficie microvellosidades (figura 36 A) o bien la diferenciación con tendencia a la metaplasia escamosa (figura 36 B).

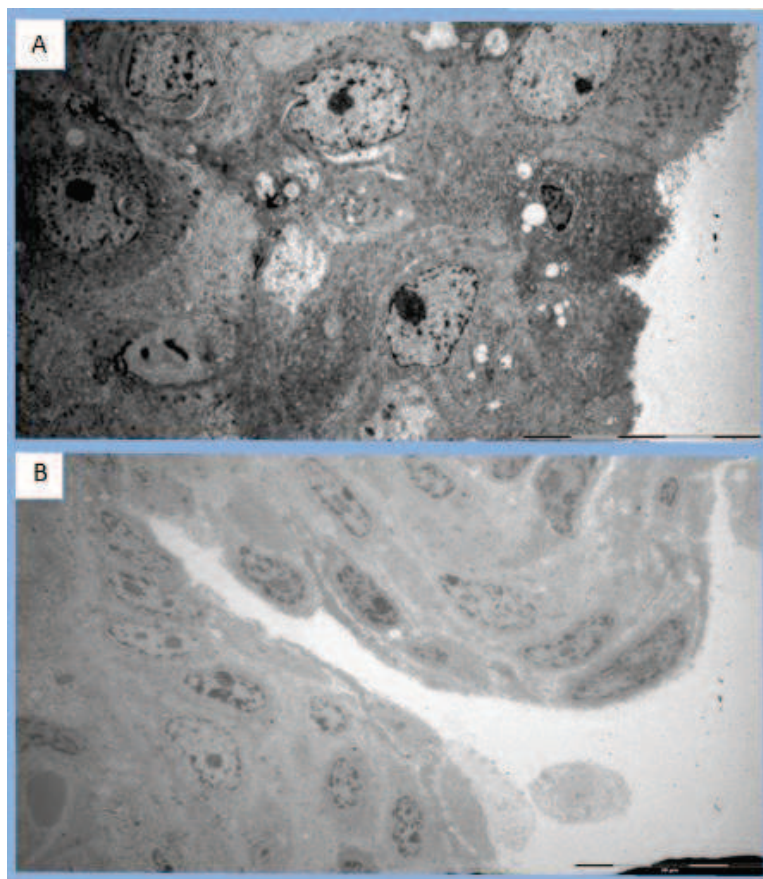


figura 36: A- imagen ultraestructural de la presencia de células con microvellosidades B- la diferenciación escamosa



En aquellos casos de transformación protectora con presencia de un epitelio pluriestratificado plano, observamos múltiples capas celulares, acumulo de filamentos de queratina así como múltiples desmosomas (figura 37 A y B).

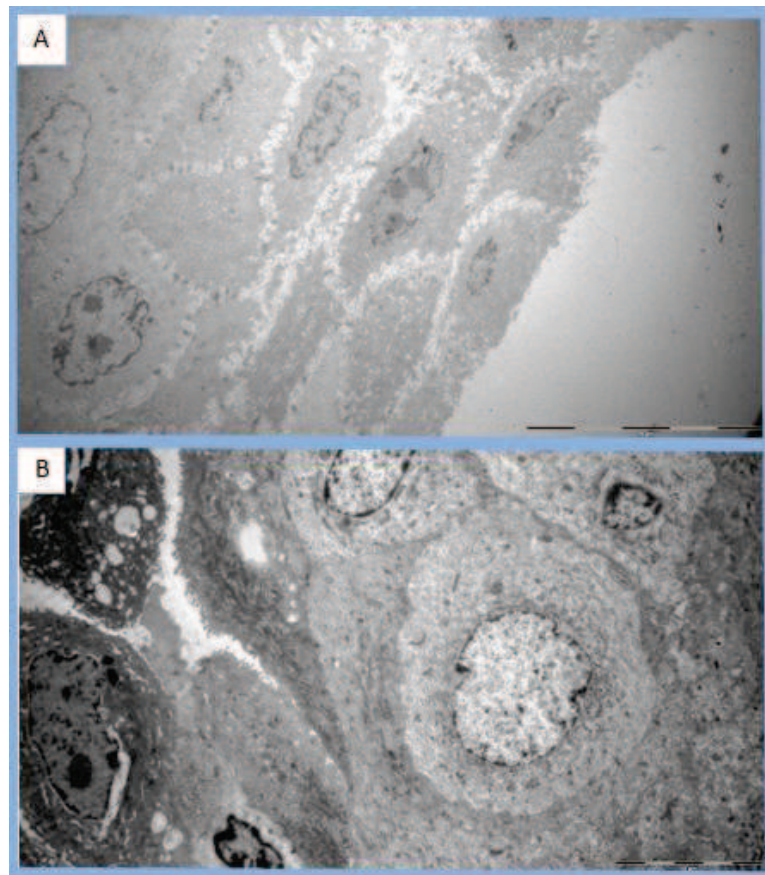


figura 37 A y B: imagen ultraestructural de dos mucosas con transformación escamosa, evidenciando la presencia de numerosos desmosomas y de filamentos de queratina

Hemos podido poner de manifiesto que en algunos casos la afectación de la mucosa a nivel del epitelio tras la intubación comportaba un deterioro celular con pérdida además de los cilios y de organelas y microvacuolización citoplásmica (figura 38 A y B).

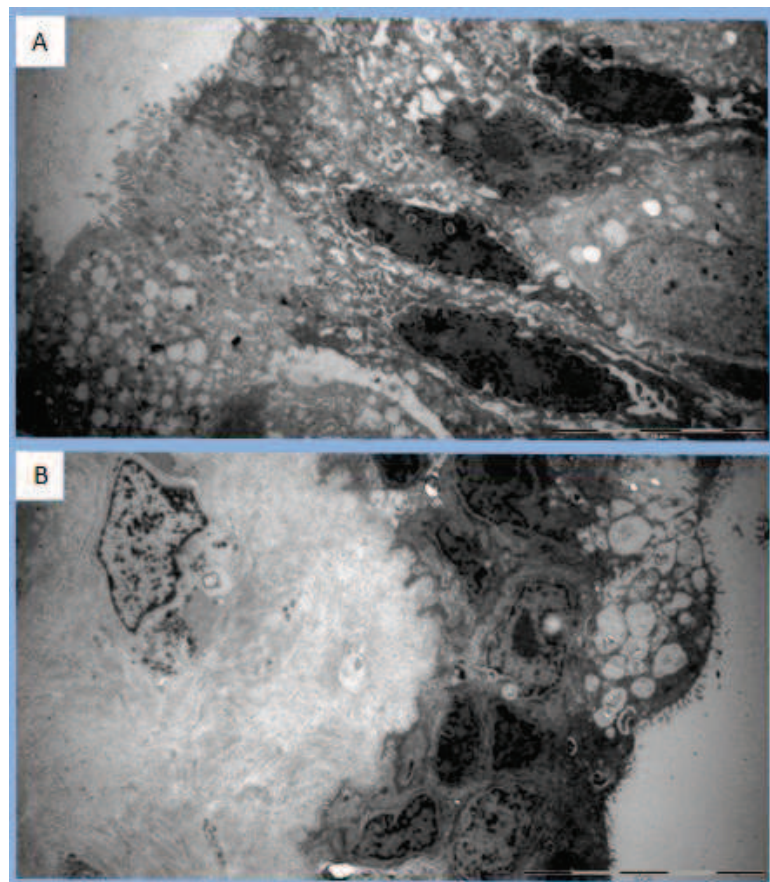


figura 38 A y B: imagen ultraestructural de dos mucosas con alteración citoplásmica de las células epiteliales

Tras la afectación citoplásmica y la muerte celular empezaban a ser evidentes áreas de denudación epitelial (figura 39 A y B).

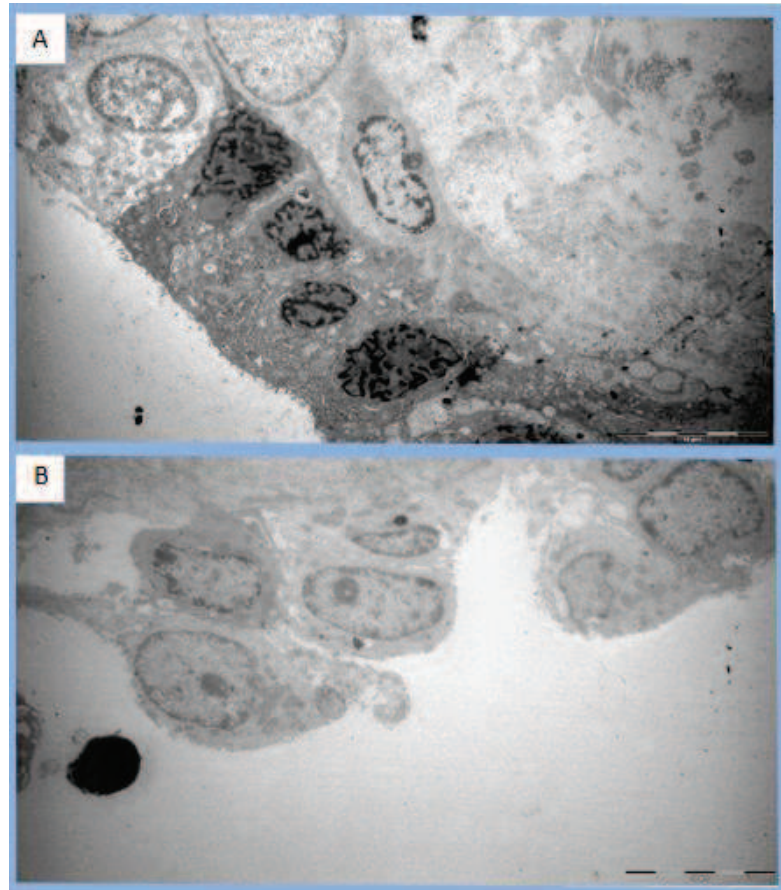


figura 39 A y B: imagen ultraestructural de dos mucosas con alteración citoplásmica de las células epiteliales y áreas con pérdidas puntuales de recubrimiento

Fue frecuente observar en estas mucosas traqueales un aumento de la membrana basal, probablemente también como mecanismo compensatorio (figura 40 A y B).

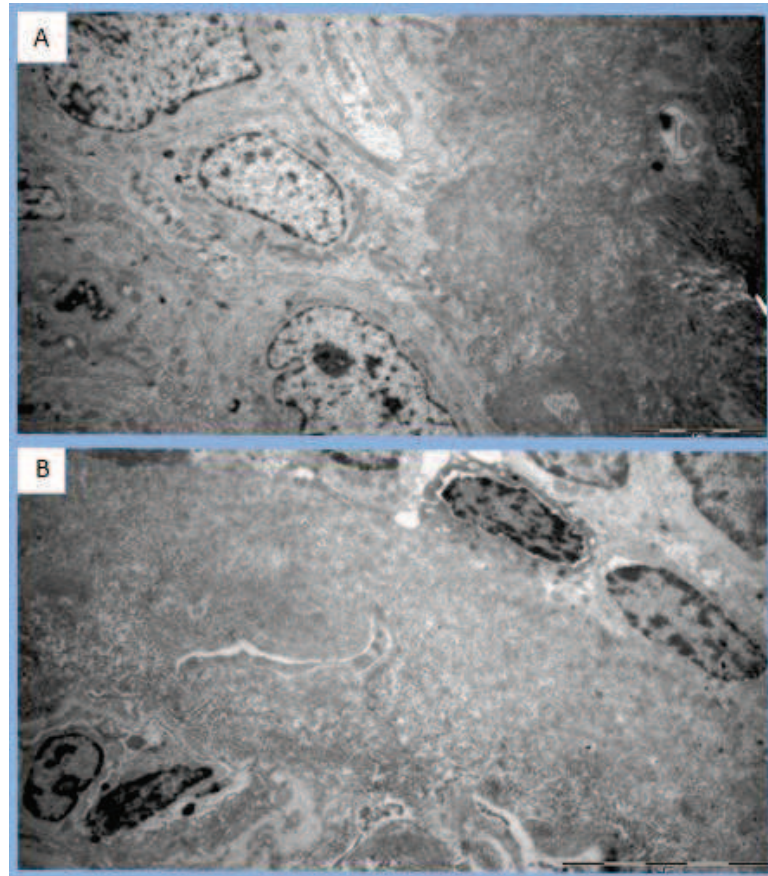


Figura 40 A y B: imagen ultraestructural de dos mucosas con aumento llamativo del grosor de la membrana basal

Este aumento de grosor de la basal no evitaba la pérdida de la celularidad que en ella se ancla ya que también se observaban en áreas con epitelios bajos o incluso desnudas (figura 41 A y B) (figura 42 A y B).



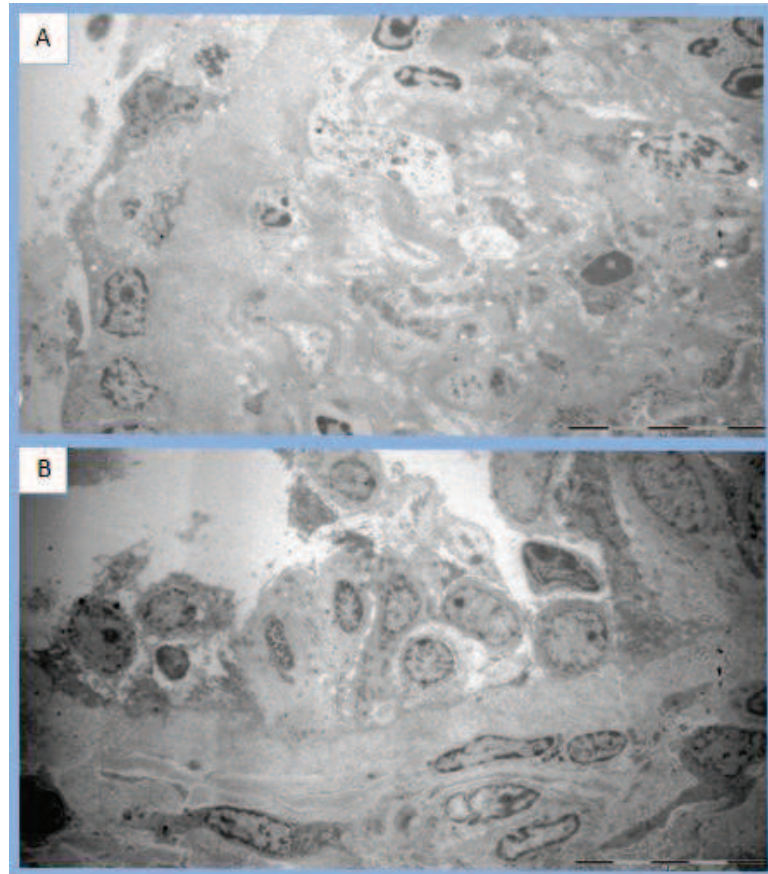


Figura 41 A y B: imagen ultraestructural de dos mucosas con aumento llamativo del grosor de la membrana basal

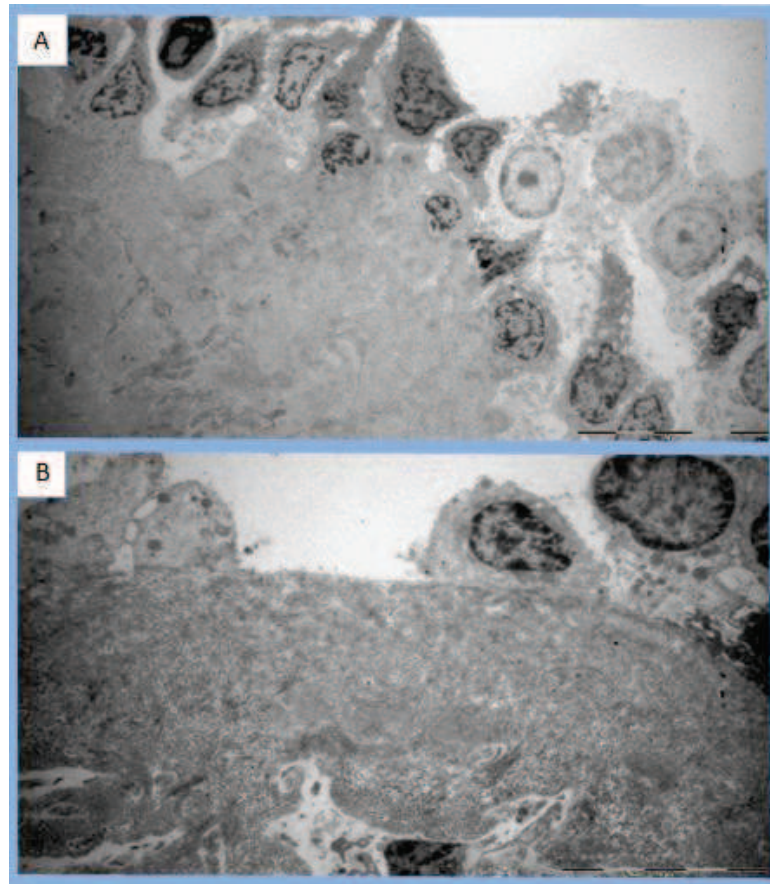


figura 42 A y B: imagen ultraestructural de dos mucosas con aumento llamativo del grosor de la membrana basal

La presencia de células inflamatorias, fundamentalmente polimorfonucleares, en el conjuntivo aumentaba en algunos casos; encontrándonos también elementos infiltrados en el interior del epitelio incluso en casos en los que persistía por lo demás la normalidad estructural del epitelio y sus diferenciaciones ciliares (figura 43 A y B).

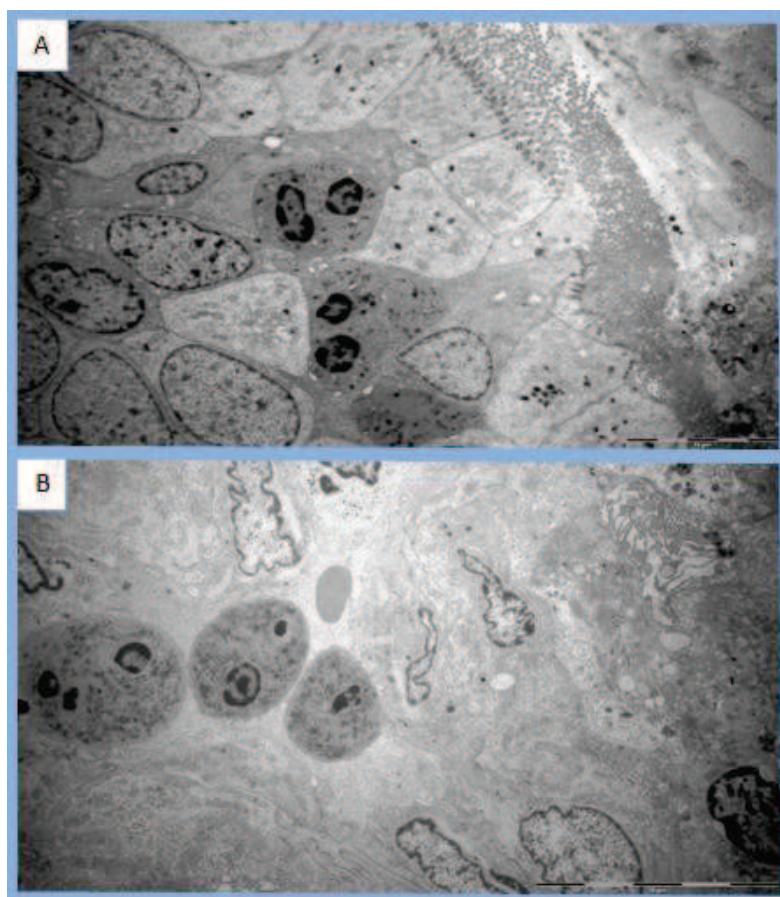


figura 43 A- imagen ultraestructural que pone de manifiesto la presencia de células inflamatorias polimorfonuclear en el epitelio; B- en el conjuntivo

Con el paso del tiempo lo habitual era encontrar en el estudio de estas biopsias ya acompañando a pérdidas de diferenciaciones ciliares en superficie la presencia un infiltrado crónico en el conjuntivo subyacente (figura 44 A y B) (figura 45 A y B).

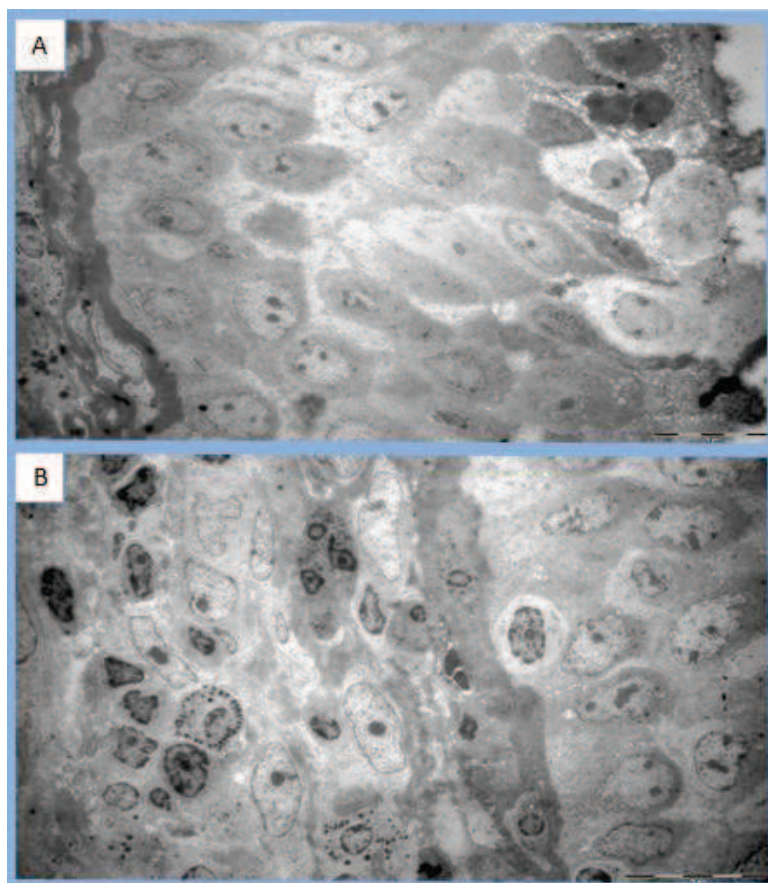


figura 44 A y B: imagen ultraestructural que pone de manifiesto la presencia, preferente, de células inflamatorias linfoplasmocitarias propias de una inflamación crónica



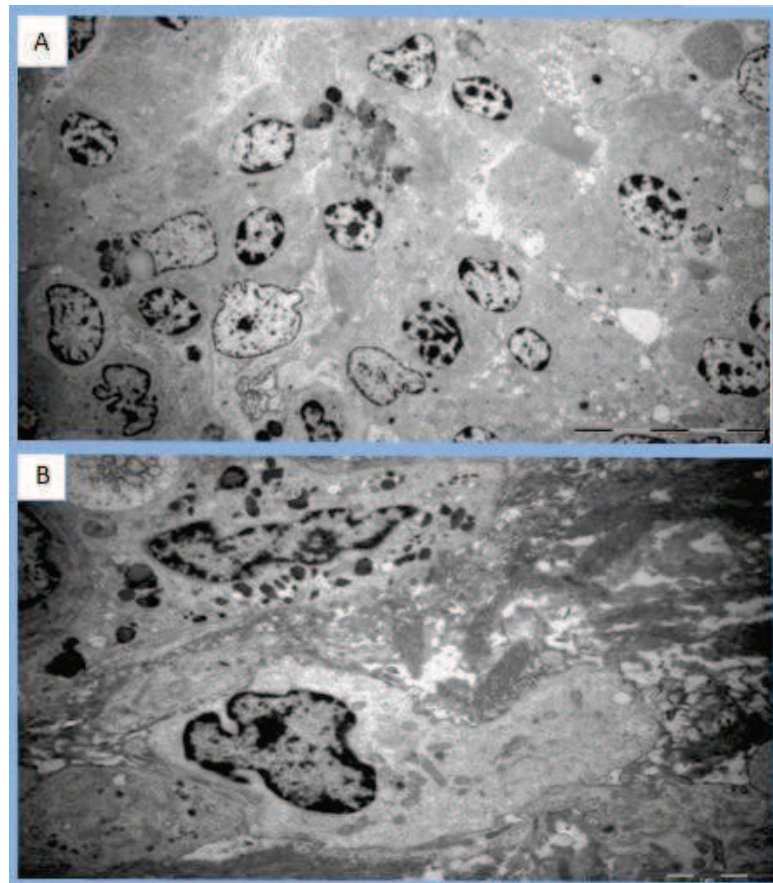


Figura 45: A- imagen ultraestructural que pone de manifiesto la presencia, preferente, de células inflamatorias linfoplasmocitarias,. B- macrófagos activos

En algunos casos se pudo demostrar la presencia de infecciones víricas en las muestras estudiadas, con la presencia de núcleos en vidrio esmerilado y partículas virales en las mismas (figura 46 A y B).

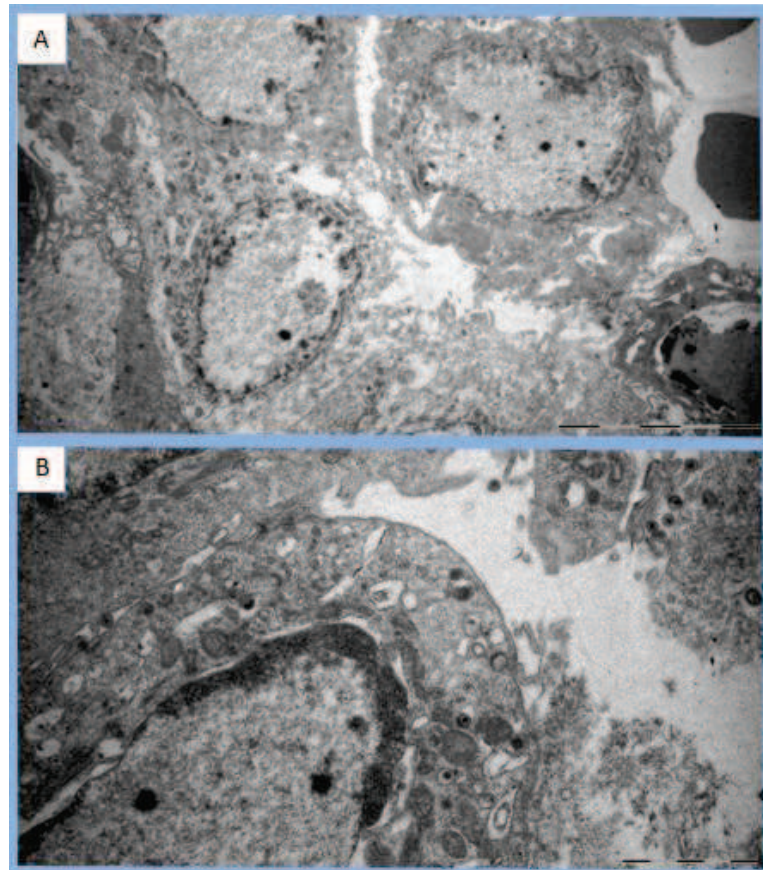


figura 46 A y B: imagen ultraestructural que pone de manifiesto la presencia de partículas víricas en el citoplasma

Las glándulas de la mucosa traqueal, serosas y mucosas, estaban rodeadas de celularidad inflamatoria en muchos casos (figura 47 A y B); también presentaban una tendencia a la ectasia glandular (figura 48 A y B) (figura 49).

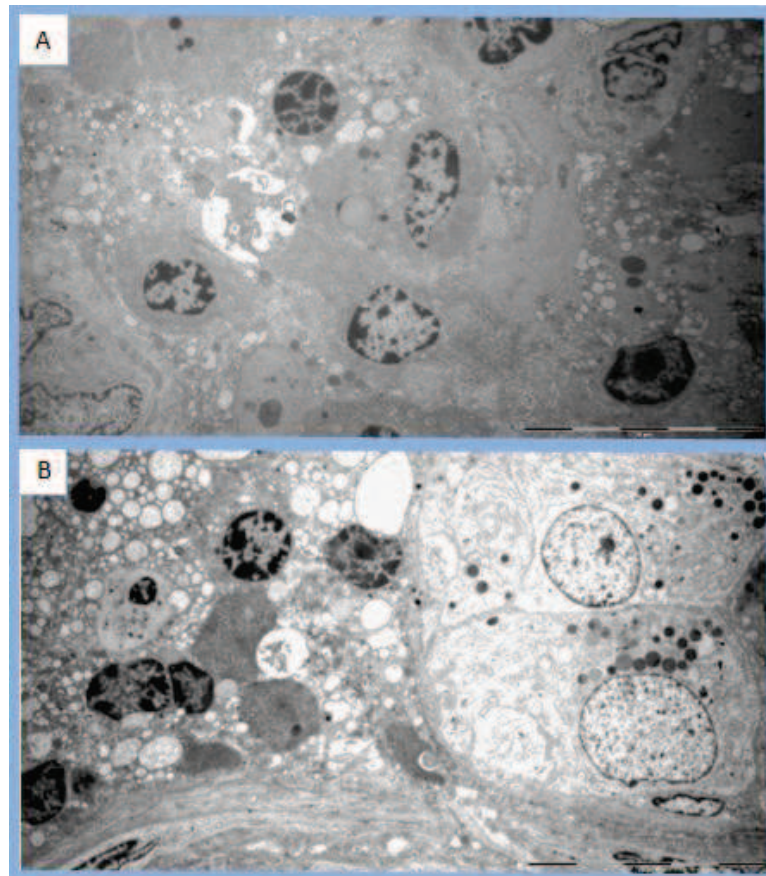


figura 47 A y B: imagen ultraestructural que pone de manifiesto la presencia de células inflamatorias plasmocitarias alrededor de las unidades glandulares



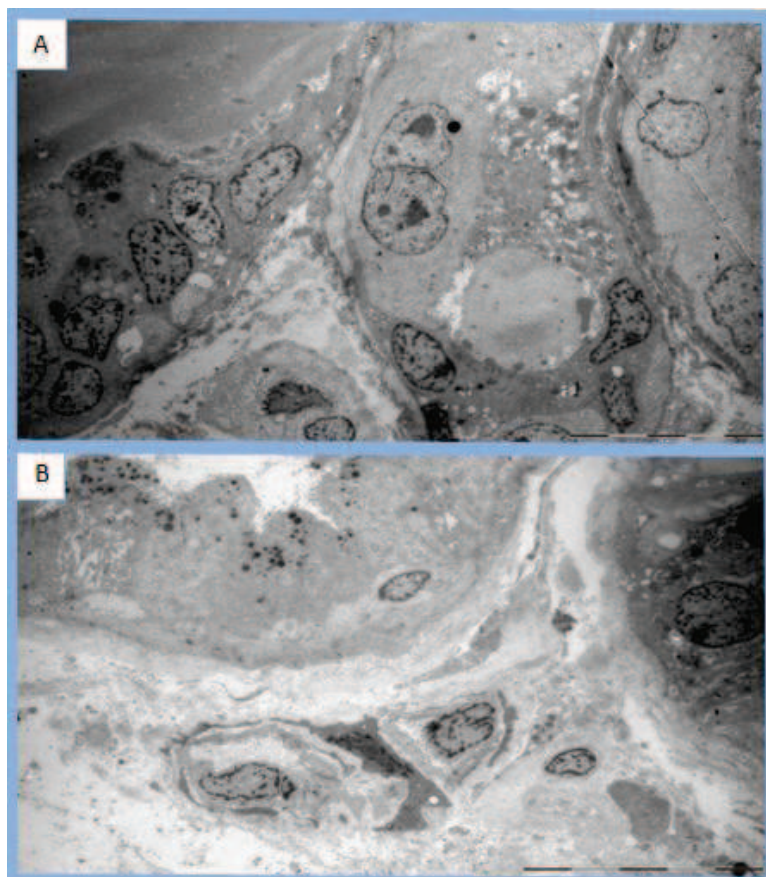


figura 48 A y B: imagen ultraestructural que pone de manifiesto la ectasia de las unidades glandulares

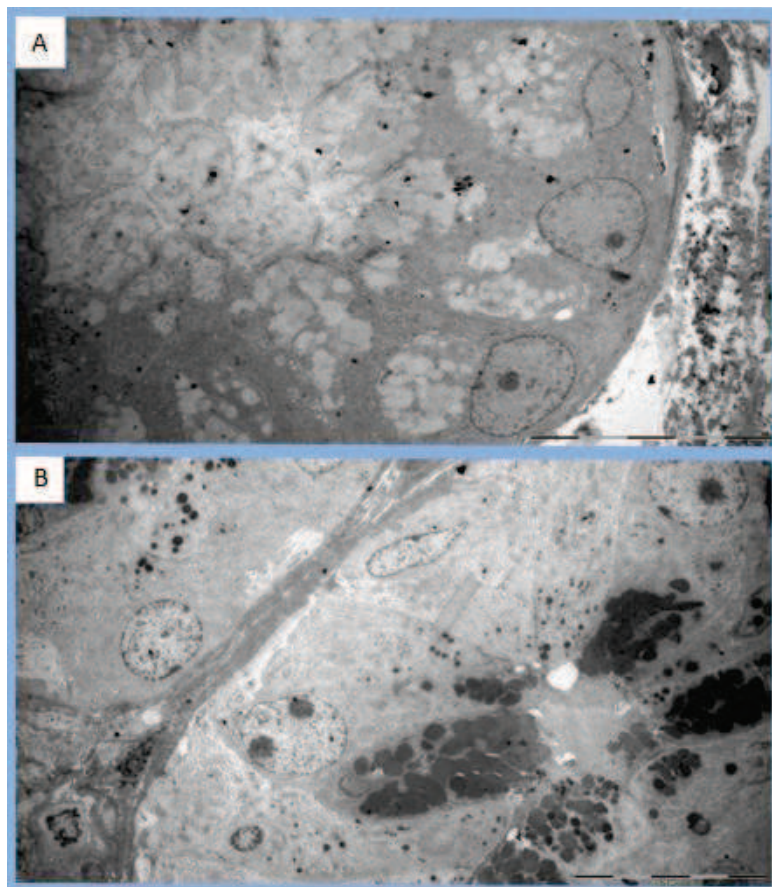


figura 49 A y B: imagen ultraestructural que pone de manifiesto la ectasia de las unidades glandulares

En algunas muestras de mayor espesor se ha podido estudiar el soporte esquelético de la luz traqueal, los anillos traqueales. En la mayoría de los casos sin alteraciones llamativas, mientras que en otros presentaban muerte o degeneración adiposa de los condrocitos o incluso mineralización de la matriz condral (figura 50 A y B) (figura 51 A y B).

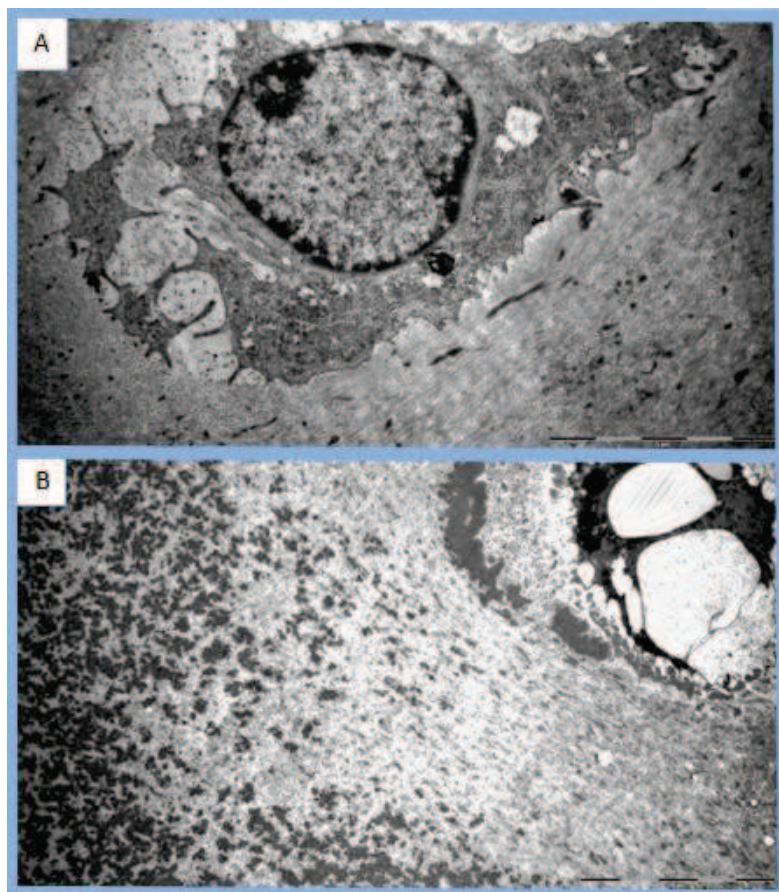


figura 50: A- imagen ultraestructural que pone de manifiesto la normalidad de una área condra; B- tendencia a la alteración celular con mineralización de la matriz



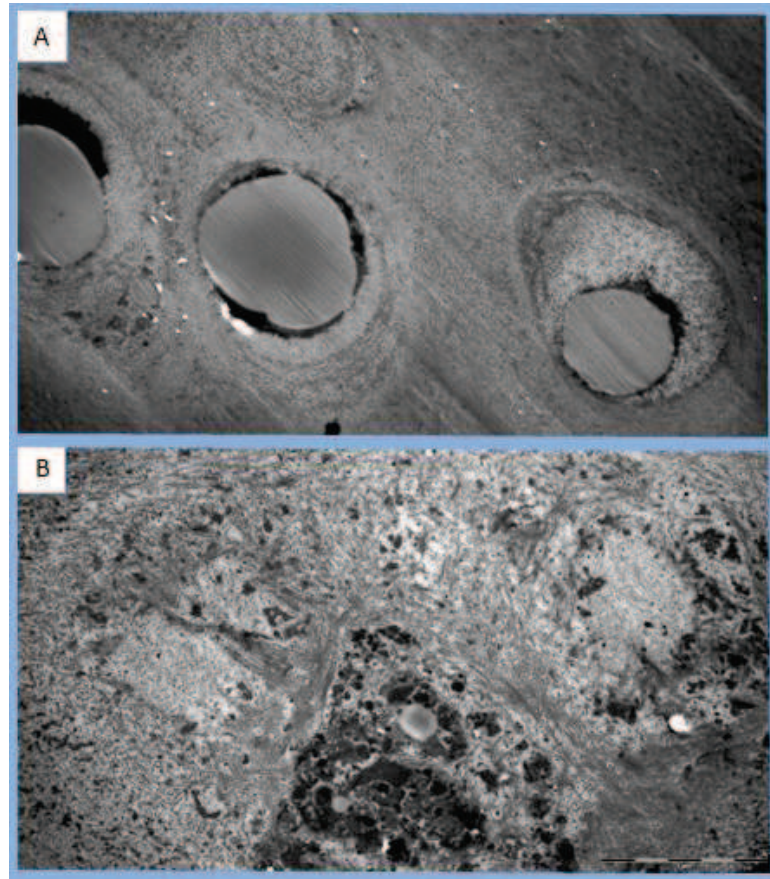


figura 51 A y B: imagen ultraestructural que evidencia la degeneración grasa del cartílago y la pérdida de condrocitos

#### 4.4. CORRELACIONES DE LAS MODIFICACIONES HISTOPATOLÓGICAS DE LA TRÁQUEA CON LOS FACTORES CLÍNICOS

Para poder correlacionar los factores clínicos tanto del paciente como del proceso de intubación, en primer lugar, hemos dividido en cinco grupos el total de casos estudiados (noventa y nueve pacientes).

Se incluyeron en el primer grupo, al que llamamos grupo 1A, las modificaciones menores y está formado por veintisiete casos que conservan el epitelio y los cilios, pero no hay cambios metaplásicos. Este será nuestro grupo de referencia, dado que presenta una estructura de la mucosa traqueal equiparable a la normalidad.

El grupo 1B, con un total de veinticinco casos, es el grupo que incluye todos aquellos casos que conservan el epitelio, también sin cambios metaplásicos, pero ha perdido los cilios.

El grupo 2A, con un total de ocho casos, son aquellos que conservan el epitelio y también conservan áreas de cilios, pero ya tiene cambios metaplásicos en su estructura.

El grupo 2B con un total de veinticuatro casos y que son los que conservan el epitelio pero en estos casos ya no hay conservación de cilios y tienen abundantes cambios metáplasicos en su estructura.

Y por último el grupo 3, con un total de quince casos, que son aquellos en los que del estudio de la muestra tomada se evidenciaba mayores modificaciones, concretamente la pérdida epitelial de la superficie libre de la tráquea (tabla 3).



Grupo	Conserva epitelio	Epitelio pseudoestratificado	Conserva cilios	Metaplasia	Nº de casos
Grupo 1A	Si	Si/No	Si	No	27
Grupo 1B	Si	Si/No	No	No	25
Grupo 2A	Si	Si/No	Si	Si	8
Grupo 2B	Si	Si/No	No	Si	24
Grupo 3	No	No	No	No	15
TOTAL					99

tabla 3: representación de la separación de los casos por grupos organizados según la conservación del epitelio o no y si este es o no metaplásico

A continuación mostramos un breve descriptivo que caracteriza los pacientes clasificados en cada grupo (tabla 4) (gráfico 9).

En principio no se aprecia una relación significativa entre los factores clínicos descritos y la clasificación en los cinco grupos considerados, si bien respecto al hábito de fumar se apunta una posible proporción diferente de fumadores según el grupo (podemos observar que en el grupo 2A no hay ningún fumador mientras que en el grupo 1B el 64% de los casos son fumadores).

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA MUCOSA RESPIRATORIA POST-INTUBACION OROTRAQUEAL

Grupo	Hábito alcohólico		Hábito de fumar		Neoplasia ORL		Sexo	
	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Hombre	Mujer
Grupo 1A	67.9%	32.1%	53.6%	46.4%	67.9%	32.1%	71.4%	28.6%
Grupo 1B	76.0% <sup>o</sup>	24.0%	36.0%	64.0%	60.0%	40.0%	72.0%	28.0%
Grupo 2A	100.0%	0.0%	100%	0%	85.7%	14.3%	42.9%	57.1%
Grupo 2B	83.3%	16.7%	58.3%	41.7%	83.3%	16.7%	62.5%	37.5%
Grupo 3	86.7%	13.3%	53.3%	46.7%	60.0%	40.0%	66.7%	33.3%
<i>(significatividad prueba Chi- cuadrado)</i>	0.3023		0.0521		0.3096		0.6306	

tabla 4: caracterización de los grupos según algunos factores clínicos

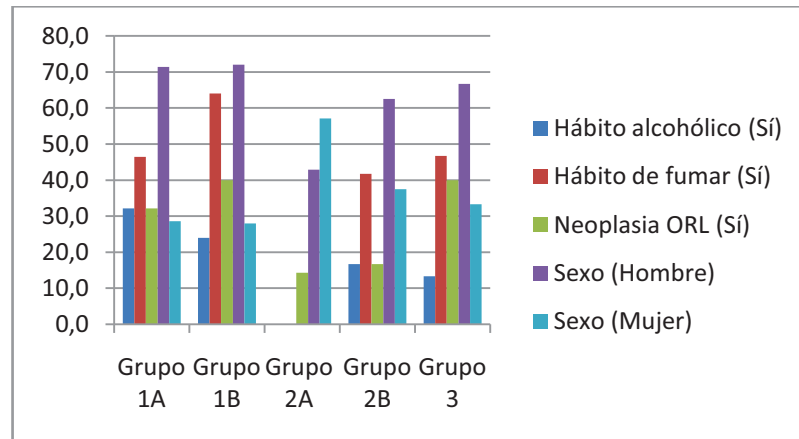


gráfico 9: caracterización de los grupos según algunos factores clínicos (porcentajes)

Por otro lado hemos considerado la edad de los pacientes con carácter cuantitativo, así como discretizada, en los siguientes grupos de edad (tabla 5).

Grupo	Edad (años)	Nº de casos
0	Menores de 50 años	23
1	Entre 50 y 60 años	21
2	Entre 60 y 70 años	32
3	Mayores de 70 años	23
TOTAL		99

tabla 5: representación de la separación de los casos por de edad

Respecto a esta distribución de grupos de edad, los diferentes tipos de pacientes se distribuyen como se indica en la siguiente tabla (tabla 6) (gráfico 10).

Grupo	Grupo de edad			
	<50 años	50-60 años	60-70 años	>70 años
Grupo 1A	28.6%	28.6%	14.3%	28.6%
Grupo 1B	20.0%	20.0%	36.0%	24.0%
Grupo 2A	28.6%	28.6%	42.9%	0.0%
Grupo 2B	25.0%	16.7%	25.0%	33.3%
Grupo 3	13.3%	13.3%	66.7%	6.7%

---

tabla 6: distribución por grupos de edad (porcentajes)

---

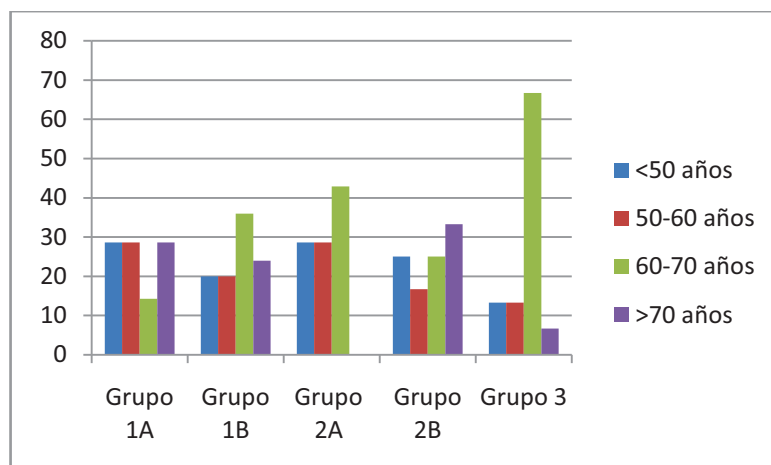


gráfico 10: distribución por grupos de edad (porcentajes)

En este factor tampoco se ha detectado una relación significativa entre los grupos de edad y la clasificación en base a la estructura de la mucosa traqueal (*p*-valor prueba *Chi-cuadrado*=0.1642)

De la misma forma, en los análisis realizados se ha considerado el tiempo de intubación de los pacientes con carácter cuantitativo, así como discretizado en los siguientes grupos, que han sido formados utilizando aproximadamente los cuartiles para obtener grupos homogéneos en su tamaño (tabla 7).

Para estudiar el efecto del tiempo de intubación en el deterioro del tejido, consideraremos únicamente los pacientes que tienen un tiempo de intubación superior a 0 horas. Los casos con tiempo 0 de intubación, que son un total de catorce casos, son aquellos en los que se realizó la toma de la biopsia en el momento de la traqueotomía sin previa intubación.

Tampoco tendremos en cuenta cuatro casos en los que el tiempo de intubación no se reflejaba en la historia clínica. Esto supone un total de ochenta y un casos para esta parte del estudio.

Grupo	Tiempo de intubación	Nº de casos
0	< 8 horas	20
1	< de 9 días	17
2	< de 2 semanas	25
3	> de 2 semanas	19
TOTAL		81

tabla 7: representación de la distribución de los casos por tiempo de intubación (cuartiles)

La caracterización de los pacientes clasificados según la estructura de su mucosa (a partir de ahora ochenta y uno) en los diferentes grupos en cuanto a su tiempo de intubación se muestra en la siguiente tabla (tabla 8) (gráfico 11).

Grupo	Tiempo de intubación			
	<8 horas	<9 días	<de 2 semanas	>de 2 semanas
Grupo 1A	34.8%	17.4%	34.8%	13.0%
Grupo 1B	33.3%	23.8%	14.3%	28.6%
Grupo 2A	0.0%	16.7%	66.7%	16.7%
Grupo 2B	10.5%	26.3%	31.6%	31.6%
Grupo 3	25.0%	16.7%	33.3%	25.0%

tabla 8: distribución por tiempos de intubación (porcentajes)

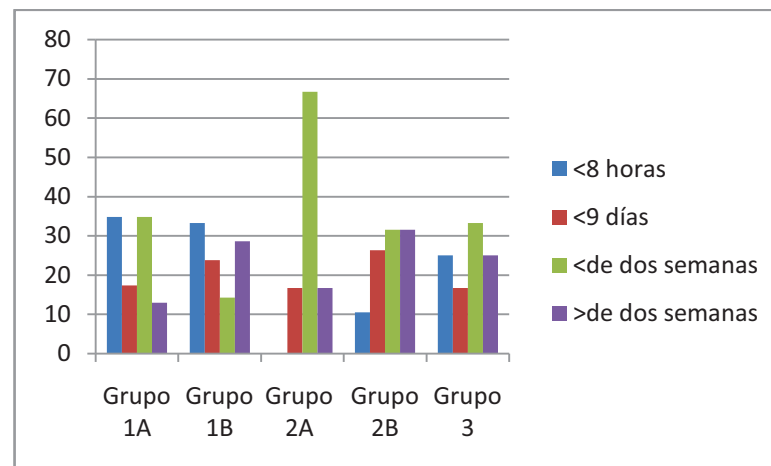


gráfico 11: distribución por tiempos de intubación (porcentajes)

Para profundizar en la posible relación de los factores clínicos y el tiempo de intubación en la estructura de la mucosa, dado que entre la clasificación realizada en los cinco grupos según la estructura de la mucosa no detectamos relaciones significativas con el resto de factores, vamos a relacionar por separado la conservación o no del epitelio, la conservación o no del epitelio pseudoestratificado, la conservación o no de los cilios y la presencia de metaplasia con las variables sexo, edad, hábito de fumar, hábito alcohólico, presencia previa de neoplasia otorrinolaringológica y el tiempo de intubación. No tendremos en cuenta la variable infección vírica (V.H.B, V.H.C. y V.I.H.) por tratarse de muy pocos casos afectados (tabla 2) Para cada una de estas variables se ha realizado un análisis univariante (mediante una regresión logística binaria) y se ha obtenido la significatividad de cada factor clínico o tiempo de intubación con cada factor que determina la estructura de la mucosa.

Para poder correlacionar los factores con el tiempo de intubación, como hemos comentado, hemos eliminado los casos con tiempo de intubación 0 y los cuatro casos de tiempo de intubación desconocido de los cinco grupos iniciales en los que habíamos clasificado el total de casos estudiados (grupo 1A, 1B, 2A, 2B y 3) (tabla 9).



Grupo	Conserva epitelio	Epitelio pseudoestratificado	Conserva cilios	Metaplasia	Nº de casos
Grupo 1A	Si	Si/No	Si	No	22
Grupo 1B	Si	Si/No	No	No	21
Grupo 2A	Si	Si/No	Si	Si	7
Grupo 2B	Si	Si/No	No	Si	19
Grupo 3	No	No	No	No	12
TOTAL					81

tabla 9: representación de la separación de los casos por grupos organizados según la conservación del epitelio o no y si este es o no metaplásico habiendo eliminado de cada grupo los casos con tiempo de intubación 0 o tiempo de intubación desconocido

#### 4.4.1. Conservación de epitelio

En el estudio de la posible relación entre la conservación del epitelio y la edad, el sexo, el hábito de fumar, el hábito alcohólico, la presencia previa de neoplasia de la esfera otorrinolaringológica no hemos detectado significatividad de ningún factor en relación con la conservación o no del epitelio.

Tampoco hemos detectado significatividad en la relación entre la conservación o no del epitelio y el tiempo de intubación (tabla 10).

	Valor	p-valor
<b>Tiempo de intubación</b>	0 (< 8 horas) [referencia ]	---
	1 (< 9 días)	0.77
	2 (< de 2 semanas)	0.92
	3 (> de 2 semanas)	0.94
<b>Fumador</b>	No [referencia]	---
	Sí	0.51
<b>Etilismo</b>	No [referencia]	---
	Sí	0.27
<b>Neoplasia ORL</b>	No [referencia]	---
	Sí	0.80
<b>Edad</b>	( incremento por año de edad)	0.79
<b>Sexo</b>	Hombre [referencia]	---
	Mujer	0.647

---

tabla 10: p-valor de las variables estudiadas mediante regresión logística binaria univariante en relación con la conservación del epitelio

---

Ni en las pruebas univariantes, ni en la modelización conjunta mediante regresión logística univariante ha resultado significativo ninguno de los factores en estudio para la conservación o no del epitelio

#### 4.4.2. Conservación de los cilios

Para valorar la influencia sobre la conservación o no conservación de los cilios en el epitelio de las variables edad, sexo, habito de fumar, habito alcohólico, neoplasia de la esfera otorrinolaringológica previa y tiempo de intubación, nos quedamos únicamente con aquellos casos

que si conservan el epitelio, lo que supone un total de sesenta y nueve casos (tabla 11).

Grupo	Tiempo de intubación	Número de casos
0	< 8 horas	17
1	< de 9 días	15
2	< de 2 semanas	21
3	> de 2 semanas	16
<b>TOTAL</b>		<b>69</b>

tabla 11: representación de la separación de los casos que conservan el epitelio por tiempo de intubación (69 casos)

En las pruebas realizadas para valorar la relación existente entre la conservación de los cilios y los factores estudiados, no se ha detectado significatividad en la relación entre la conservación o no de los cilios y el tiempo de intubación, ni con el resto de factores clínicos. Sin embargo, estas pruebas univariantes apuntan una relación “casi” significativa para explicar la conservación de los cilios mediante la variable edad ( $p$ -valor=0.06) y el hábito de fumar ( $p$ -valor=0.08). (tabla 12).

Según estos resultados, se apunta que los fumadores tendrían mayor riesgo de perder los cilios ( $OR=2.45$ ) y que por otro lado por cada año más de edad también se incrementaría el riesgo de perderlos ( $OR=1.02$ ). Aunque estas relaciones no acaban de ser significativas considerando un nivel de significatividad de 0.05, se acercan mucho a serlo y deben ser consideradas en un análisis multivariante.

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA MUCOSA RESPIRATORIA POST-INTUBACION OROTRAQUEAL

	Valor	p-valor	OR	Int. Conf. 95% para OR
<b>Tiempo de intubación</b>	0 (< 8 horas) [ref ]	---	---	---
	1 (< 9 días)	0.43	-	-
	2 (< de 2 semanas)	0.54	-	-
	3 (> de 2 semanas)	0.20	-	-
<b>Fumador</b>	No [referencia]	---	---	---
	Sí	0.08	2.45	(0.92 , 6.91)
<b>Etilismo</b>	No [referencia]	---	---	---
	Sí	0.46	-	-
<b>Neoplasia ORL</b>	No [referencia]	---	---	---
	Sí	0.86	-	-
<b>Edad</b>	(incremento por año de edad)	0.06	1.02	(1.00 , 1.06)
<b>Sexo</b>	Hombre [referencia]	---	---	---
	Mujer	0.64	-	-

tabla 12: p-valor de las variables estudiadas mediante regresión logística binaria univariante en relación con la conservación de los cilios

En la modelización multivariante, en la que se estudia la relación entre la conservación de los cilios y las variables en estudio de forma conjunta, se ha detectado, en este caso sí, una relación significativa para explicar la conservación de los cilios mediante la variable edad ( $p$ -valor=0.04) y el hábito de fumar ( $p$ -valor=0.05). ( tabla 12).

El resto de factores, tampoco en el análisis multivariante muestran una relación significativa. En los resultados obtenidos se demuestra que los fumadores tendrían mayor riesgo de perder los cilios ( $OR=2.86$ ) y que además, por cada año más de edad también se incrementaría el riesgo de perderlos ( $OR=1.03$ ).

#### 4.4.3. Conservación del epitelio pseudoestratificado

De la relación que existe entre la conservación del epitelio pseudoestratificado y la edad, el sexo, el habito de fumar, el habito alcohólico y la presencia previa de neoplasia de la esfera otorrinolaringológica no hemos detectado significatividad de ningún factor en relación con la conservación o no del epitelio.

Tampoco hemos detectado significatividad en la relación entre la conservación o no del epitelio pseudoestratificado y el tiempo de intubación (tabla 13).

	Valor	p-valor
<b>Tiempo de intubación</b>	0 (< 8 horas) [referencia ]	---
	1 (< 9 días)	0.34
	2 (< de 2 semanas)	0.64
	3 (> de 2 semanas)	0.81
<b>Fumador</b>	No [referencia]	---
	Sí	0.13
<b>Etilismo</b>	No [referencia]	---
	Sí	0.84
<b>Neoplasia ORL</b>	No [referencia]	---
	Sí	0.54
<b>Edad</b>	( incremento por año de edad)	0.66
<b>Sexo</b>	Hombre [referencia]	---
	Mujer	0.59

tabla 13: p-valor de las variables estudiadas mediante regresión logística binaria univariante en relación con la conservación del epitelio pseudoestratificado

#### 4.4.4. Presencia de metaplasia

En el análisis univariante de la relación que existe entre la presencia de metaplasia y la edad, el sexo, el hábito de fumar, el hábito alcohólico y la presencia previa de neoplasia de la esfera otorrinolaringológica si se ha detectado significatividad en la relación con algunos de los factores (los resultados se muestran en la tabla 14).

En el análisis univariante se ha detectado una relación significativa entre la presencia de **metaplasia y el tiempo de intubación**. Podemos apreciar una relación que apunta que a mayor tiempo de intubación le corresponde mayor probabilidad de presentar metaplasia.

Si tomamos como grupo de referencia los que permanecen intubados menos de 8 horas, se observa un gradiente que nos indica que:

Grupo 1: se apunta, aunque la relación no es del todo significativa, que los que permanecen intubados entre 8 horas y 9 días tienen mayor probabilidad de metaplasia que el grupo de referencia (OR=4.99; p-valor=0.08)

Grupo 2: los que permanecen intubados entre 9 días y 2 semanas tienen una probabilidad significativamente mayor de presentar metaplasia que el grupo de referencia (OR=6.82; p-valor=0.03)

Grupo 3: los que permanecen intubados más de 2 semanas tienen una probabilidad significativamente mayor de presentar metaplasia que el grupo de referencia (OR=5.83; p-valor=0.05).

Por otro lado se ha detectado una relación significativa entre la presencia de **metaplasia y el hábito alcohólico**. En este caso el hábito alcohólico aparece como factor protector. El hecho de ser bebedor se presenta como un factor protector para la existencia de metaplasia. (OR=0.19; p-valor=0.04). Es decir, los que no beben tienen más probabilidad de presentar metaplasia que los que sí beben (OR=5.26)

Además, también se ha detectado una relación significativa entre la presencia de **metaplasia y la presencia previa de una neoplasia de la esfera otorrinolaringológica**. En este caso, el hecho de tener previamente una neoplasia de la esfera otorrinolaringológica también se presenta como factor protector frente a la metaplasia (OR=0.21; p-valor=0.05). Visto al revés, los que no tienen previamente una neoplasia de la esfera otorrinolaringológica tendrían más probabilidad de tener metaplasia que los que han tenido previamente una neoplasia de la esfera otorrinolaringológica (OR=4.76).

Analizando estas dos últimas relaciones detectadas, es decir, las relaciones entre el hábito alcohólico y la presencia previa de neoplasia de la esfera otorrinolaringológica con la presencia de metaplasia, hemos podido constatar la alta correlación existente entre las variables explicativas. Se ha comprobado la alta correlación (relación estadísticamente significativa) entre el hábito alcohólico y la presencia previa de neoplasia de la esfera otorrinolaringológica, de forma que en nuestros datos se produce una mayor tasa de alcohólicos entre los que previamente habían tenido una neoplasia, y por este motivo ambos factores apuntan en la misma dirección.

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA MUCOSA RESPIRATORIA POST-INTUBACION OROTRAQUEAL

	Valor	p-valor	OR	Int.Conf. 95% para OR
<b>Tiempo de intubación</b>	0 (< 8 horas) [ref]	---	---	---
	1 (< 9 días)	0.08	5.00	(0.93 , 39.50)
	2 (< de 2 semanas)	0.03	6.82	(1.44 , 50.51)
	3 (> de 2 semanas)	0.05	5.83	(1.12 , 45.34)
<b>Fumador</b>	No [referencia]	---	---	---
	Sí	0.15	-	-
<b>Etilismo</b>	No [referencia]	---	---	---
	Sí	0.04	0.19	(0.03 , 0.75)
<b>Neoplasia ORL</b>	No [referencia]	---	---	---
	Sí	0.05	0.21	(0.03 , 0.85)
<b>Edad</b>	( incremento por año de edad)	0.91	-	-
<b>Sexo</b>	Hombre [referencia]	---	---	---
	Mujer	0.50	-	-

tabla 14: p-valor de las variables estudiadas mediante regresión logística univariante en relación con la presencia de metaplasia

En este caso la modelización multivariante no aporta significatividad respecto al resto de factores, mientras que la alta colinealidad entre los tres factores mostrados como significativos en el análisis univariante no permite su inclusión conjunta en el modelo.



## 5.DISCUSIÓN



La obstrucción de la vía aérea es la causa más frecuente de muerte evitable en el paciente politraumatizado. La intubación oro-traqueal, salvo algunas excepciones, es el procedimiento más sencillo y más rápido de ejecutar ante una situación de urgencia vital ventilatoria. Es también una técnica practicada en cada acto quirúrgico bajo anestesia general y utilizada habitualmente en las unidades de cuidados intensivos. La morbilidad asociada a esta técnica está en estrecha relación con los daños que ocasiona, tanto agudos como crónicos, sobre la mucosa traqueal (81-82, 88).

Si tenemos en cuenta las patologías que requieren intubación en su evolución, encontramos que el 41% de las intubaciones se lleva a cabo en el transcurso de diferentes patologías quirúrgicas, el 31% de las intubaciones ante complicaciones por distintas patologías medicas, el 19% de las intubaciones tiene lugar ante pacientes traumatizados o quemados y un 9% de las intubaciones se lleva a cabo por otras entidades que no clasifican específicamente (111-115).

De forma exhaustiva las indicaciones de la intubación son (172):

- la protección de las vías respiratorias inferiores y del parénquima pulmonar contra el riesgo de aspiración;
- el tratamiento de la obstrucción de las vías respiratorias superiores;
- la aspiración traqueobronquial en los pacientes que no pueden asegurar el drenaje correcto de su árbol traqueobronquial (secreciones abundantes, tos ineficaz) con riesgo de atelectasia;
- la ventilación mecánica en el paciente en insuficiencia respiratoria aguda o en situación de riesgo vital.

Muchos trabajos han puesto de manifiesto las alteraciones anatómicas y los cambios macroscópicos que se ocasionan

sobre la mucosa traqueal durante un periodo de intubación más o menos largo (92, 98, 100, 105, 109).

De estos trabajos cabe destacar uno de los primeros trabajos como el desarrollado por Bruce Benjamín y colaboradores en el que describen los principales cambios que ocurren en la mucosa traqueal tras la intubación oro-traqueal. En este trabajo se evalúan mediante endoscopia los daños macroscópicos ocasionados por la intubación y se describen las lesiones ocasionadas en la mucosa tras la intubación en cambios generales como: la hiperemia, el edema inflamatorio, el tejido de granulación, la ulceración y otros como la dislocación de los cartílagos aritenoides, la laceración, o la perforación. Y cambios específicos como: lenguas de tejido de granulación, úlceras en canalera, cicatriz en los surcos y la cicatriz fibrosa nodular entre otros como el granuloma de intubación, la sinequia iteraritenoides, la estenosis de la glotis posterior, la estenosis subglótica severa o leve, la obstrucción completa, la retención ductal quística o la parálisis de una cuerda (98).

Sin embargo, en pocos trabajos se ha graduado el hallazgo histológico de las lesiones de la mucosa traqueal post-intubación y la mayoría de ellos son trabajos realizados sobre animales (84, 104, 110, 116, 123-124, 126, 137, 139-140, 167) y muchos de estos trabajos están realizados en crías recién nacidas en las que se evalúa el daño provocado en la vía respiratoria, aun inmadura, por las maniobras de intubación así como la ventilación mecánica, el uso de gases húmedos o gases calientes y la aspiración endotraqueal (139, 168).

En el trabajo de Nseir realizado en cerdos para valorar la relación de la presión del tubo de intubación con las complicaciones posteriores de la mucosa se clasifican los hallazgos histológicos en 3 grados: grado I incluye las

lesiones que tienen metaplasia y poca inflamación y edema; grado II aquellos lesiones que incluyen ulceración y tejido cartilaginoso normal; grado III aquellas lesiones que incluyen ulceración de la mucosa y una reacción inflamatoria importante desde la superficie hasta el cartílago (123).

En nuestro estudio es de destacar que siempre se utilizaron sondas de policloruro de vinilo con un balón de baja presión y gran volumen intentando con ello minimizar las lesiones traqueales. Nosotros hemos encontrado que en 84,4% de los casos el epitelio de la mucosa traqueal está preservado pero solo un 29,8% de los casos conservaron su epitelio pseudoestratificado ciliado original. De los casos que no conservaron su epitelio original hemos encontrado metaplasia en un 38.1% de ellos.

El resto de casos que conservaron el epitelio pero no mantuvieron las características originales o transformación metaplasica contenían restos de epitelio aislado o fases transitorias de regeneración epitelial.

Hemos encontrado también daño en el aparato ciliar en algo más de la mitad de los casos (58.3%). Sin duda estas son las primeras lesiones y posteriormente se generan todas las demás.

Aunque no fueron muchos los casos en los que pudimos estudiar el cartílago traqueal o las alteraciones en el tejido conectivo en los casos en los que si pudimos evaluar estas estructuras encontramos cierto grado de ectasia glandular en la mayoría de las biopsias que analizamos y diferentes grados de mineralización del cartílago así como acompañamiento de células inflamatorias.

De entre los trabajos realizados en humanos muchos de ellos sobre estudios autopsicos Barbosa y colaboradores realizan un estudio sobre 23 pacientes intubados entre 27 a 317 horas y describen las lesiones histológicas encontradas como la pérdida de cilios, la metaplasia escamosa, el infiltrado polimorfonuclear, la hiperplasia celular, la necrosis celular, la erosión y la ulceración agrupándolas por grupos de tiempo de intubación y concluye que las presión del tubo de intubación y el tiempo de intubación son los factores que más favorecen la presencia de datos histológicos más severos e incluso irreversibles y al igual que otros autores opinan, la pérdida de cilios puede estar en relación con el contacto inicial con el tubo endotraqueal durante la intubación (122).

Los trabajos publicados hasta la fecha donde se evalúan las lesiones histológicas provocadas por la intubación orotraqueal mediante microscopia electrónica no son muy recientes y están realizados en animales (29, 39-42, 103). Y los hallazgos que refieren son meramente descriptivos sin profundizar más en este hecho.

Nosotros hemos estudiado con el microscopio electrónico los daños ocasionados en la mucosa traqueal. De los 84 casos que conservaron el epitelio para el estudio ultraestructural encontramos daños que podíamos entender como mecanismos de protección y daños signos del deterioro ocasionado por el proceso de intubación.

De entre los cambios provocados como mecanismos de protección encontramos un importante incremento de las general de células mucosas.

Otro de los hallazgos era el hecho de encontrar numerosas áreas de metaplasia escamosa donde la arquitectura original de las células propias de la mucosa traqueal se había modificado.

Otro hallazgo fue encontrar un importante engrosamiento de la membrana basal sobre todo en los casos en los que el epitelio se había perdido.

Entre los cambios producidos sobre los cilios fue frecuente encontrar áreas denudadas de forma aislada o en superficies más extensas. En general también encontramos una pérdida del número de cilios por célula. Entre las áreas que conservaban los cilios pudimos encontrar alteraciones de la normalidad ciliar en forma de complejos ciliares y cilios cortados a nivel del punto de anclaje en las zonas de roce.

En algunos de los casos en los que había una pérdida total de los cilios en las células del epitelio encontramos cambios en la superficie celular a modo de microvellosidades.

Respecto a los cambios provocados por el deterioro pudimos apreciar importantes áreas de microvacuolización citoplásmica, así como fenómenos de muerte celular.

En la mayoría de los casos había un componente inflamatorio acompañante representado en su mayoría por células polimorfonucleares en ocasiones infiltrado entre las células epiteliales.

En los casos en los que pudimos estudiar el tejido conectivo acompañante pudimos observar una importante degeneración de adipocitos y áreas de mineralización de la matriz condral.

Son muchos los factores que determinan la aparición de las complicaciones durante la intubación orotraqueal entre los que podemos citar la presencia de una laringe de morfología anormal, el trauma sostenido durante la intubación, la alteración del mecanismo de limpieza

mucociliar, la presencia de reflujo gastroesofágico, la infección bacteriana, los estados de enfermedad crónicos / agudos (alteraciones del nivel de conciencia, pobre perfusión tisular, hipoxia...), las características del tubo, pero el factor más relevante, en la mayoría de los trabajos, es el factor tiempo de intubación (80-82, 100-105, 111).

Sin embargo todas las publicaciones recientes concluyen en la necesidad de realizar más estudios para determinar las causas que relacionan el daño estructural en la mucosa traqueal y la intubación (111).

Hay diversas opiniones acerca de la duración de la intubación antes de la traqueotomía. Sin embargo no hay consenso en ningún trabajo realizado hasta el momento en el que se identifiquen unas reglas que marquen la duración en general de la intubación antes de que esta pueda ocasionar la aparición de las indeseables complicaciones que pueden iniciarse desde pocas horas a días. En estos trabajos no existe una correlación temporal con los hallazgos encontrados por lo que lo que el concepto de intubación prolongada continua sin estar acotado (79-84, 119, 148, 154).

En nuestro trabajo hemos relacionado la conservación del epitelio, la conservación del epitelio original pseudoestratificado, la conservación de los cilios y la presencia de metaplasia con los factores edad, sexo, habito de fumar, etilismo, la presencia de neoplasia previa de la esfera otorrinolaringológica y el tiempo de intubación.

Según nuestros resultados el hecho de que se conserve el epitelio en la mucosa traqueal o de que se conserve el epitelio pseudoestratificado original no parece estar relacionado con la edad, el sexo, el habito de fumar, el etilismo, la presencia de neoplasia previa de la esfera



otorrinolaringológica o el tiempo de intubación.

La conservación de los cilios en la mucosa traqueal no parece estar relacionada con el sexo, el etilismo, la presencia de neoplasia previa de la esfera otorrinolaringológica o el tiempo de intubación, sin embargo si parece que los pacientes fumadores tendrían un mayor riesgo de perder los cilios y que la edad, entendiendo por cada año más de edad, también se incrementaría el riesgo de perderlos.

La metaplasia no parece estar relacionada con la edad, el sexo y el hábito de fumar, pero está relacionada estrechamente con el tiempo de intubación de manera que a mayor tiempo de intubación la probabilidad de presentar metaplasia aumenta de forma gradual al tiempo de intubación.

De esta manera aquellos casos que estaban intubados más de 8 horas pero menos de 9 días tenían una mayor probabilidad de desarrollar metaplasia que el grupo de casos que habían estado intubados menos de 8 horas, sin embargo por encima de los 9 días la probabilidad de desarrollar metaplasia era mucho mayor.

La correlación directa entre tiempo de intubación y lesiones traqueales macroscópicas como estenosis, granulomas, degeneración cartilaginosa ha sido demostrada en trabajos meramente clínicos (173).

Nosotros hemos observado que las lesiones iniciales histopatológicas, como la metaplasia del epitelio traqueal, están directamente relacionadas con el tiempo de intubación. En este caso debemos entender este fenómeno como un proceso adaptativo del organismo a la agresión que supone el tubo de intubación como cuerpo extraño traqueal. La importancia de estas lesiones epiteliales

iniciales está siendo cada vez más valorada, de forma que se están practicando estudios experimentales en animales en los que los tubos endotraqueales se cubren con distintas sustancias intentado evitarlas (174)

El habito de fumar y la presencia de neoplasia previa de la esfera otorrinolaringológica aparecen en nuestro estudio como factores protectores frente al desarrollo de metaplasia. Sin embargo, desde el punto de vista clínico este hecho parece una contradicción y deberíamos intepretarlo como un resultado estadístico con dudoso significado clínico.

## 6.CONCLUSIONES



1- Hemos encontrado que la mayoría de los casos estudiados, concretamente el 84.8%, conservaban el epitelio. Pero de ellos sólo en 29.8% de las muestras analizadas se trataba de un epitelio pseudoestratificado similar al que en condiciones normales tapiza la tráquea y cerca de un 40% mostraban cambios metaplásicos. De todas las muestras con recubrimiento epitelial de la luz traqueal algo menos de la mitad (41.7%) conservaban los cilios.

Otros cambios encontrados en la mucosa post-intubación fueron la presencia de infiltrado inflamatorio, áreas de mineralización aislada en el cartílago y frecuentes modificaciones glandulares de tipo ectásico.

2-. Hemos detectado cambios que podemos entender como mecanismos de protección como son: el importante incremento de las células mucosas; el hecho de encontrar numerosas áreas de metaplasia escamosa donde la arquitectura original de las células propias de la mucosa traqueal se había modificado; o un llamativo engrosamiento de la membrana basal en áreas en las que todavía no se ha perdido el epitelio.

También hemos puesto en evidencia la existencia de alteraciones de la arquitectura ciliar en forma de complejos ciliares propias de los procesos inflamatorios y, en la áreas donde se han perdido los cilios, mecanismos reparativos en forma de cambios en las diferenciaciones de la superficie celular con incremento de las microvellosidades.

3- De nuestros resultados se colige que ni el tiempo de intubación ni el sexo, ni la edad, ni el hecho de ser fumador, tener habito alcohólico o tener una neoplasia previa de la esfera otorrinolaringológica influyen durante la intubación en el grado de pérdida del epitelio o de transformación del epitelio pseudoestratificado propio de la mucosa traqueal.

Sin embargo el hecho de ser fumador y la edad creciente si parece guardar cierto grado de relación en la perdida de los cilios durante el proceso de intubación. Por otro lado el etilismo y la presencia previa de neoplasia de la esfera otorrinolaringológica parecen factores protectores frente al desarrollo de metaplasia.

4- El tiempo de intubación parece ser el factor más relevante a la hora de provocar cambios metaplásicos en el epitelio de la mucosa traqueal de manera que aquellos tiempos por encima de 8 horas aumenta el riesgo de desarrollar metaplasia epitelial y por encima de 9 días de intubación el riesgo es mucho mayor .

## 7.BIBLIOGRAFÍA





1. Sadler TW. (2009). Langman Embriología Medica. (11ª ed.). Londres. Lippcott Williams and Wilkins.
2. Guyton AC. (2011). Tratado de Fisiología Medica. (12ª ed.). Barcelona. McGraw-Hill. Editorial Interamericana.
3. Becker W, Naumann H, Pfaltz C. (1986). Otorrinolaringología: Manual Ilustrado. Madrid. Ediciones Doyma S.A.
4. Rossman CM. Primary Ciliary Dyskinesia: evaluation and management. *Pediatr Pulm.* 1998; 5: 36-50.
5. Villegas-Castrejon H, Morales-Juarez M, Peralta OL, Najera Ruano S, Flores Rivera E. Ultrastructure of the tracheal epithelium in preterm neonates treated with mechanical ventilation. *Ginecol Obstet Mex.* 1997; 65: 194-201.
6. Berkaloff A. (1991). Biología y Fisiología Celular. Barcelona. Omega S.A.
7. Martínez Vidal A, Bertran Mendizabal JM, Cabezudo García L, Cobeta Marco I. (1988). Otorrinolaringología Básica. Madrid. ERGON S.A.
8. Amat T Smith. (1990). Escolar Anatomía Humana Funcional y aplicativa. (4ª ed.). Barcelona. Espaxs S.A.
9. Sobotta. (1994). Atlas de anatomía humana. (20ª ed.). Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana.
10. Junqueira LC. (2005). Histología Básica (6ª ed.). Masson.

11. Stevens L. (2006). Histología Humana. (3<sup>a</sup> ed.). Barcelona. Elsevier España S.A.
12. Bloom Fawcett. (2000). Tratado de Histología. (2<sup>a</sup> ed.). Londres. McGraw-Hill.
13. Gartner H Hiatt J. (2011). Histología Básica. Barcelona. Elsevier España S.A.
14. Geneser F. (2000). Histología. (3<sup>a</sup> ed). Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.
15. Kierszenbaum N. (2008). Histología y Biología Celular (2<sup>a</sup> ed.). Barcelona. Elsevier España S.L.
16. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. (1993) Histología. São Paulo. Editorial Médica Panamericana.
17. Afzelius B. A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976; 193: 317-19.
18. Afzelius B. Ultrastructural basis for ciliary motility. Eur J Respir Dis. 1983; 64 (suppl 128): 280-6.
19. Armengot M, Carda C, Basterra J. Disquinesias mucociliares. En: LM Gil Carcedo, J. Marco, J. Medina, P. Ortega, J. Trinidad editores: Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, pp: 638-646. Proyectos Médicos SL, Guadalajara, 1999.
20. Armengot M. (2002). Fisiología nasosinusal. In: Rinitis. Patología alérgica nasal. Soler R, Til G. Barcelona. S.A. de Ediciones.

21. Bartoloni L, Blouin JL, Pan Y, Gehrig C, Maiti AK, Scamuffa N et al. Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:10282-6.
22. Braverman I, Wright ED, Wang CG, Eidelman D, Frenkiel S. Human nasal ciliary-beat frequency in normal and chronic sinusitis subjects. *J Otolaryngol*. 1998; 27(3): 145-52.
23. Carda C, Armengot M, Escribano A, Peydró A. Ultrastructural patterns of primary ciliar dyskinesia syndrome. *Ultrastruct Pathol*. 2005; 29(1): 3-8.
24. Chilvers M, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 518-24.
25. Lucas A, Douglas N. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract II. A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. *Arch Otolaryngol*. 1934; 20: 518-41.
26. Lurie M, Rennert G, Goldberg S, Rivlin J, Greenberg E, Katz I. Ciliary ultrastructure in primary ciliary dyskinesia and other chronic conditions: the relevance of microtubular abnormalities. *Ultrastruct Pathol*. 1992; 16: 547-53.
27. Metson R. Symposium: Master in Otolaryngology-Update in Rhinology. *Laryngoscope* 2003; 113: 1466-8.

28. Nacleiro RM, Meier HL, Kagey-Sobtko A. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *American Rev Resp Dis.* 1983; 128: 597-602.
29. Nielsen M, Pedersen M, Bente Ch, Mygind N. Blind quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and from normal subjects. *Eur J Respir Dis.* 1983; 64 (suppl 127): 19-30.
30. Noone P, Leigh M, Sannuti A, Minnix S, Carson J, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 459-57.
31. Armengot M, Basterra J, Garín L. Valores normales de aclaramiento mucociliar nasal. Comparación de diferentes técnicas y sustancias. *Acta Otorrinolaring Esp.* 1990; 5: 333-6.
32. Armengot M, Juan G, Barona R, Garin L, Basterra J. Immobile cilia syndrome: nasal mucociliary function and nasal ciliary abnormalities. *Rhinology* 1994; 32(3): 109-11.
33. Armengot M, Escribano, Carda C, Sánchez C, Romero C, Basterra J. Nasal mucociliary transport and ciliary ultrastructure in cystic fibrosis. A comparative study with volunteers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997; 40(1): 27-34.
34. Armengot M, Ruiz G, Romero de Avila C, Carda C, Basterra J. Diagnostic usefulness of radioisotope study of nasal mucociliary transport in patients with recurrent respiratory infections *Rev Esp Med Nucl.* 1998; 17: 21-6.

35. Widdicombe J, Wells U. Airway secretions. (1982). En "The nose: Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment", pp 215-237. Amsterdam Elsevier Biomedical Press.
36. Widdicombe JH, Widdicombe JG. Regulation on human airway surface liquid. *Respir Physiol.* 1995; 99: 3-12.
37. Whited RE. Laryngeal dysfunction following prolonged intubation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979; 88: 474-8.
38. Todd DA, John E, Osborn RA. Epithelial damage beyond of the tip of the endotracheal tube. *Early Hum Dev.* 1990; 24 (3): 187-200.
39. Del Canizo A, Coma Aragon J. Early changes in the tracheal mucosa induced by intubation observed by scanning electron microscopy. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 1981; 8 (5): 369-80.
40. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol.* 1963; 17: 208-12.
41. Richter HG. A scanning electron microscopy study of the tracheal mucosa damage after long-time translarygeal intubation. *Laringol Rhinol Otol.* 1982; 61 (2): 90-2.
42. Afzelius B. Electron microscopy of the sperm tail. *J Biophys Biochem Cytol.* 1959; 5: 269-78.
43. Alberts B. (2008). *Biología Molecular de la célula.* (5ª ed.). Madrid. Omega S.A.

44. Arock M, Le-Goff L, Becherel PA, Dugas B, Debre P, Mossalayi MD. Involvement of Fc epsilon RII/CD23 and L-arginine dependent pathway in IgE-mediated activation of human eosinophils. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 203: 265-71.
45. Bernstein JM, Ballou M, Rich G, Allen C, Swanson M, Dmochowski J. Lymphocyte subpopulations and cytokines in nasal polyps: is there a local immune system in the nasal polyp? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 130 (5): 526-35.
46. Bochner BS. Veredict in the case of therapies versus eosinophils: The jury is still out. *J Immunol Clin Immunol.* 2004; 113: 3-9.
47. Brostoff J, Scadding G, Male DK. (1991). *Inmunología Clínica.* London, New-York. Gower Medical Publishing.
48. Capron M, Truong MJ, Aldebert D, Gruart V, Suemura M, Delespesse G, et al. Heterogeneous expression of CD23 epitopes by eosinophils from patients. Relationships with IgE-mediated functions. *Eur J Immunol.* 1991; 21: 2423-9.
49. Centner J, Weeck AL. (1995). *Atlas de Inmunología.* Seattle: Hogrefe & Huber Publisher.
50. Correa SG. (2004). Neuropéptidos: Moduladores endógenos de la función inmune. In: Rabinovich GA, *Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina.* Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.

51. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003 recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Respir Care*. 2004; 49: 926-39.

52. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Advances in immunology* 1986; 39: 177-253.

53. Erjefält JS. Degranulation patterns of eosinophil granulocytes as determinants of eosinophil driven disease. *Thorax* 2001; 56: 341-4.

54. Erjefält JS, Pearson GA. New Aspects of Degranulation and Fates of Airway Mucosal Eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 2074-85.

55. Erjefält JS, Anderson M, Greiff L, Korsgren M, Gizycki M, Weffery PK, et al. Cytolysis and piecemeal degranulation as distinct modes of activation of airway mucosal eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102: 286-94.

56. Haslett C. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: S5-S11.

57. Del Pozo V, De Andres B, Martin E, Cárdena B, Fernandez JC, Gallardo S, et al. Eosinophil as antigen-presenting cell: activation of T cell clones and T cell hybridoma by eosinophils after antigen processing. *Eur J Immunol*. 1992; 22: 1919-25.

58. García-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat Med.* 1996; 2(4): 449-56.
59. Junqueira LC, Carneiro J. (2005). *Biologia celular e molecular.* (8ª ed.). Rio de Janeiro. Guanabara Koogan.
60. Lane AP, Saatian B, Yu XY, Spannhake EW. mRNA For Genes Associated with Antigen Presentation are Expressed by Human Middle Meatal Epithelial Cells in Culture. *Laryngoscope* 2004; 114: 1827-32.
61. Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, Piccini MP, Maggi E, Trinchieri G, et al. Natural killer stimulatory factor (NKSF/IL-12) induces Th-1 type specific immune responses and inhibits the development of IL-4 producing. Th cells *J Exp Med.* 1993; 177: 1199-204.
62. Marquette CH, Wermert D, Wallet F, Copin MC, Tonnel AB. Characterization of an animal model of ventilator-acquired pneumonia. *Chest* 1999; 115: 200-9.
63. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of linphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989; 7: 145-73.
64. Muraille E & Leo O. Revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Scand J Immunol.* 1998; 47:1-9.
65. Neonote KD, DiGregano JY, Mak R, Horuk R, Schall TJ. Molecular cloning, functional expresión, and signalling characteristics of a C-C chemokine. *Receptor Cell* 1993; 72: 415-25.



66. Niederman M, Craven D. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 388-416.
67. Ohno I, Lea R, Flanders K et al. Eosinophils in chronically inflamed human airways tissue express transforming growth factors gene TGF. *J Clin Invest*. 1992; 89: 1662-8.
68. Rabinovich GA. (2004). *Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina*. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.
69. Shin SH, Lee SH, Jeon HS, Kita H. The effect of Nasal polyp Epithelial cells on Eosinophil Activation. *Laryngoscope* 2003; 113: 13-74.
70. Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 111-5.
71. Tai P, Spry CJ, Peterson C, Venge P, Olsson I. Monoclonal antibodies distinguish between storage and secreted forms of eosinophils cationic protein. *Nature* 1984; 309:182-4.
72. Vancheri C, Ohtoshi T, Cox G, Xaubet A, Abrams JS, Gaudie J, et al. Neutrophilic differentiation induced by human upper airway fibroblast-derived granulocyte/macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1991; 4: 11-7.

73. Zúñiga EI, Montes CL, Gruppi A. Apoptosis durante los procesos infecciosos: Beneficios y desventajas del hospedador. (2004). In: Rabinovich GA, Inmunopatología molecular: nuevas fronteras de la medicina. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana.
74. Zanders ED. Interleukina-5 receptor alpha chain mRNA is down regulated by transforming growth factor beta 1. European cytokine Network. 1994; 5: 35-42.
75. Ramirez AM, Shen Zitzenholer JD, Roman J. Myofibroblast transdiferentiation in obliterative bronchiolitis TGF-beta signaling and independent pathways. Am J Transplant. 2006; 6: 2080-8.
76. Ward JE, Harns T, Bamford T, Mast A, Pain MC, Robertson C et al. Proliferation is not increased in airway myofibroblast isolated from asthmatics. Eur Respir J. 2008; 32: 362-71.
77. American Society of anesthesiologist Task Force on Management of the difficult airway: an update report by the American Society of anesthesiologists Task Force on Management of the difficult airway. Anesthesiology 2003; 98: 1269-77.
78. Terashima H, Sakurai T, Takahashi S, Saitoh M, Hirayama K. Postintubation tracheal stenosis; problems associated with choice of management. Kyobu Geka. 2002; 55: 837-42.
79. Portela M, Bugarín R. (2006). Intubación endotraqueal en urgencias extrahospitalarias. Guías Clínicas. Fistera.com

80. Bisson A, Bonnette P, el Kadi NB, Leroy M, Colchen A, Personne C, et al. Tracheal sleeve resection for iatrogenic stenoses (subglottic laryngeal and tracheal). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104: 882-7.
81. Braz JR, Navarro LH, Takata IH, Nascimento Júnior P. Endotracheal tube cuff pressure: need for precise measurement. *Sao Paulo Med J.* 1999; 117: 243-247.
82. Brichet A, Ramon P, Marquette CH. Post-intubation tracheal stenosis and ruptures. *Réanimation* 2002;11: 49-58.
83. Bernhard WN, Yost L, Joynes D, Cothalis S, Turndorf H. Intracuff pressures in endotracheal and tracheostomy tubes: related cuff physical characteristics. *Chest* 1985 Jun; 87(6): 720-5.
84. Castilho EC, Braz JR, Martins RH, Gregorio E. Efeito da pessao limite de 25mm e minima de selo do balonete de tubos traqueais sobre a mucosa traqueal do cao. *Rev Bras Anest.* 2003; 53: 743-55.
85. Bandenhorst CH. Changes in tracheal cuff pressure during respiratory support. *Crit Care Med.* 1987; 15(4): 300-2.
86. Belson TP. Cuff induced tracheal injury in dogs following prolonged intubation. *Laryngoscope* 1983; 93: 549-55.
87. Benumof JL, Cooper SD. Quantitative improvement in laryngoscopic view by optimal external laryngeal manipulation. *J Clin Anesth.* 1996; 8: 136-40.

88. Simmons KF, Scanlan CL. (2003). Airway management. In: Wilkins RL, Stoller JK, Scanlan CL, eds. Egan's Fundamentals of Respiratory Care. (8th ed). St Louis. Mosby.
89. Nalda MA. (1992). Anestesiología y Reanimación Básica. Barcelona. Masson-Salvat.
90. Proctor D. (1982). Historical background. In: The Nose. Upper airway physiology and the atmospheric environment, DF Proctor and IB Andersen. Amsterdam. Elsevier Biomedical Press.
91. Farre R, Rotger M, Ferre M, Torres A, Navajas D. Automatic regulation of the cuff pressure in endotracheally intubated patients. Eur Respir J. 2002; 20:1010-3.
92. Ferdinande P, Kim DO. Prevention of postintubation laryngotracheal stenosis. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1995; 49(4): 341-6.
93. Friedman I. (1986). Nose, Throat and Ears. Edinburg. Churchill Livingstone.
94. Foulkes MR, Oulton JL. Complications of using cuffed endotracheal tubes (letter). Can Med Assoc J 1980 Jun; 123(6): 486-7.
95. Abud TM, Braz JR, Martins RH, Gregorio EA, Saldanha JC, Raiza AC. The Lanz endotracheal tube decreases tracheal injury in dogs. Can J Anaesth. 2005; 52: 878-82.
96. Abdelatti MO. A cuff pressure controller for tracheal tubes and laryngeal mask airways. Anaesthesia 1999; 54: 981-6.

97. Akca O. Endotracheal tube cuff leak: can optimum management of cuff pressure prevent pneumonia? *Crit Care Med.* 2007; 35:1624-6.
98. Bruce B . Prolongued intubation injuries of the larynx endoscopic diagnosis, clasification and treatment. *An Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1993; 160: 1-15.
99. Baugnee PE, Marquette CH, Ramon P, Darras J, Wurtz A. Endoscopic treatment of post-intubation tracheal stenosis. Apropos of 58 cases. *Rev Mal Respir.* 1995;12: 585-2.
100. Brodsky L, Naviwala S, Stanievich JFA. A quantitative comparison of the early histopathological change from tracheotomy and andotracheal intubation on the distal trachea in fetal lambs. *Int J Pediatr.* 1987; 12(3): 273-82.
101. Chalon J, Loew DAY, Malebranche J. Effects of dry anesthetic gases on tracheobronchial ciliated epithelium. *Anesthesiology* 1972; 37: 338-43.
102. Esteller More E, Ibañez Nolla J, Adema Alcover JM, Ayuso gatell A, Díaz Boladeras R, León Regidor MA, et al. Lesions of the laryngotracheal axis due to prolonged intubation and/or tracheotomy Preliminary data of a follow-up guidelines. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1995; 46(2): 121-7.
103. Klainer AS, Turndorf H, Wu WH, Maewal H, Allender P. Surface alterations due to endotracheal intubation. *Am J Med.* 1975; 58(7): 674-83.

104. Martins RHG, Braz JRC, Bretan O, Figueiredo PR, Defavire J. Lesões precoces da intubação endotraqueal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 1995; 44: 181-5.
105. Panda NK, Mann SB, raja BA, Batra YK, Jindal SK. Fibreoptic assesment of post intubation laryngotracheal injuries. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 1996; 38(4): 241-7.
106. Pelc P, Prigogine T, Bisschop P, Jortay A. Tracheoesophageal fistula: case report and review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001; 55: 273-8.
107. Rasche RF, Kuhns LR. Histopathologic changes in airway mucosa of infants afther endotracheal intubation. *Pediatrics* 1972; 50(4): 632-7.
108. Todd DA, John E, Osborn RA. Epithelial damage beyond the tip of the endotracheal tube. *Early Hum*. 1990; 24(3): 187-200.
109. Vila J, Bosque MD, Garcia M, Palomar M, Quesada P, Ramis B. Endoscopic evolution of laryngeal injuries caused by translaryngeal intubation. *Eur Arch Otorhinolaringol Suppl*. 1997; 1: 97-100.
110. Wiswell TR, Turner BS, Bley JA, Fritz WL, Hun RE. Determinants of tracheobronquial histologic alterations during conventional mechanical ventilation. *Pediatrics* 1989; 84 (2): 304-11.
111. Sole ML, Su X, Talbert S, penoyer DA, Kalita S, Jimenez E, et al. Evaluation of a intervention to maintain endotracheal tube cuff pressure within therapeutic range. *Am J Crit Care*. 2011; 20: 109-18.

112. Sole ML, Combs SM, Willis J. Changes in endotracheal cuff pressures over time. *Crit Care Med*. 2003;31(Suppl 2):A144.
113. Sole ML, Poalillo FE, Byers JF, Ludy JE. Bacterial growth in secretions and on suctioning equipment of orally intubated patients: a pilot study. *Am J Crit Care*. 2002;11:141-9.
114. Sole ML, Penoyer DA, Su X, Jimenez E, Kalita SJ, Poalillo E, et al. Assessment of endotracheal cuff pressure by continuous monitoring: a pilot study. *Am J Crit Care*. 2009; 18: 133-43.
115. Sole ML, Aragon D, Bennett M, Johnson RL. Continuous measurement of endotracheal tube cuff pressure: how difficult can it be? *AACN Adv Crit Care*. 2008;19: 235-43.
116. Squire R, Siddiqui ST, Dinunzio G, Brodsky L. Quantitative study of the early effects of tracheotomy and endotracheal intubation on the rabbit tracheobronchial tree. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990; 99(1): 62-8.
117. Sridermma S, Limtangturakool S, Wongsurakiat P, Thamlikitkul V. Development of appropriate procedures for inflation of endotracheal tube cuff in intubated patients. *J Med AssocThai*. 2007; 90 (Suppl 2):74-8.
118. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med*. 1981;70: 65-76.

119. Streitz JM Jr, Shapshay SM. Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation. *Surg Clin North Am.* 1991; 71: 1211-30.
120. Strong RM, Passy V. Endotracheal intubation. *Arch Otolaryngol.* 1977; 103(6): 329-35.
121. Stark P. Imaging of tracheobronchial injuries. *J Thorac-Imaging* 1995; 10(3): 206-19.
122. Barbosa PMK y Santos BM. Alterações morfológicas em traqueias de pacientes intubados em função do tempo de intubação. *Rev Latino Am Enfermagem.* 2003; 11 (6): 727-33.
123. Nseir S, Duguet A, Copin MC et al. Continuous control of endotracheal cuff pressure and tracheal wall damage: randomized controlled animal study. *Critical care* 2007; 11: R109.
124. Nseir S, Brisson H, Marquette CH, Chaud P, Di Pompeo C, Diarra M, et al. Variations in endotracheal cuff pressure in intubated critically ill patients: prevalence and risk factors. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26: 229-34.
125. Nordin U. The trachea and cuff-induced tracheal injury. An experimental study on causative factors and prevention. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1977; 345:1-71.
126. Nordin U, Lyttkens L. New parachute cuff and positive endexpiratory pressure to minimize tracheal injury and prevent aspiration. *Arch Otorhinolaryngol.* 1979; 222:119-25.



127. Martins RHG, Dias N, Braz JRC, Castilho EC. Complicações das vias aéreas relacionadas a intubação endotraqueal. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2004; 70: 671-7.
128. Messahel BF. Total tracheal obliteration after intubation with a low-pressure cuffed tracheal tube. *Br J Anaesth.* 1994; 73(5): 697-9.
129. Mehta S, Mickiewicz M. Pressure in large volume, low pressure cuffs: its significance, measurement and regulation. *Intensive Care Med* 1985; 11(5): 267-72.
130. Mehta S. Tracheal tube cuff pressure (letter). *Anaesthesia* 1989; 44(12): 1001-2.
131. Mol DA, De Villiers GT, Claassen AJ, Joubert G. Use and care of an endotracheal/tracheostomy tube cuff – are intensive care unit staff adequately informed? *S Afr J Surg.* 2004; 42:14-6.
132. Schmidt WA, Schaap RN, Mortensen JD. Immediate mucosal effects of short-term, soft-cuff, endotracheal intubation: a light and scanning electron microscopic study. *Arch Pathol Lab Med.* 1979; 103(10): 516-21.
133. Sierra R, Benitez E, Leon C, Rello J. Prevention and diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a survey on current practices in Southern Spanish ICUs. *Chest* 2005; 128: 1667-73.
134. Otani S, Fujii H, Kurasako N, Ishizu T, Tanaka T, Kousogabe Y, et al. Recurrent nerve palsy after endotracheal intubation. *Masui* 1998; 47: 350-5.

135. Suzuki N, Kooguchi K, Mizobe T, Hirose M, Takano Y, Tanaka Y. Postoperative hoarseness and sore throat after tracheal intubation: effect of a low intracuff pressure of endotracheal tube and the usefulness of cuff pressure indicator. *Masui* 1999; 48: 1091-95.
136. Kinugasa T, Okabayashi K, Kume Y, Shiraishi T, Kusano T, Iwasaki N, et al. Iatrogenic injury of tracheobronchial membranous wall. *Kyobu-Geka*.1996; 49(3): 202-5.
137. Loeser EA, Hodges M, Gliedman J, Stanley TH, Johansen RK, Yonetani D. Tracheal pathology following short-term intubation with low and high pressure endotracheal tube cuffs. *Anesth Analg*. 1978; 57: 577-9.
138. Luna CM, Legarreta G, Esteva H, Laffaire S, Jolly Ec. Effect of tracheal dilatation and rupture on mechanical ventilation using a low pressure cuff tube. *Chest* 1993; 104: 639-40.
139. Mammel MC, Ophoven JP, Lewalleen PK, Gordon MJ, Boros SJ. Acute airway injury during high frequency jet ventilation and high frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med*. 1991; 19(3): 394-8.
140. Marfatian S, Donahoe PK, Hendren WH. Effects of dry and humidified gases on the respiratory epithelium in rabbits. *J Pediatr Surg*. 1975; 10: 560-83.
141. Marjot R. Pressure exerted by the laryngeal mask airway cuff upon the pharyngeal mucosa. *Br J Anesth*. 1993; 70(1): 25-9.

142. Martins RHG, Braz JRC, Defavire J. Estudo da umidificação e do aquecimento dos gases inspirados durante ventilação mecânica no cão. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1996; 62: 206-18.
143. Combes X, Schauvliege F, Peyrouset O, Motamed C, Kirov K, Dhonneur G, et al. Intracuff pressure and tracheal morbidity: influence of filling with saline during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95: 1120-24.
144. Conti M, Pougeoise M, Wurtz A, Porte H, Fourrier F, Ramon P, et al. Management of postintubation tracheobronchial ruptures. *Chest* 2006; 130: 412-8.
145. Deslee G, Brichet A, Lebuffe G, Copin MC, Ramon P, Marquette CH. Obstructive fibrinous tracheal pseudomembrane. A potentially fatal complication of tracheal intubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:1169-71.
146. Diaz E, Rodriguez AH, Rello J. Ventilator-associated pneumonia: issues related to the artificial airway. *Respir Care.* 2005; 50: 900-6.
147. Duguet A, D'Amico L, Biondi G, Prodanovic H, Gonzalez-Bermejo J, Similowski T. Control of tracheal cuff pressure: a pilot study using a pneumatic device. *Intensive Care Med.* 2007; 33:128-32.
148. Dupont J, Carlier ML, Darras J, Wurtz A, Ramon P, Marquette CH. Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J.* 1999;13: 888-93.
149. Esteller-More E, Ibañez-Nolla J, Garcia-Hernandez F, Carrasco-Garcia MA, Leon-Regidor MA, Diaz-

boladera RM, et al. Post-mortem study of laryngotracheal lesions produced by prolonged intubation and/or tracheotomy. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1997; 48(7): 545-50.

150. Fan LL, Flynn JW, Pathak DR. Risk factors predicting laryngeal injury in intubated neonates. *Crit Care Med.* 1983; 11(6): 431-3.

151. Kastanos N, Estopa MR, Marin PA, Xaubet MA, Agusti-Vidal A. Laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: incidence, evolution, and predisposing factors. A prospective long-term study. *Crit Care Med.* 1983; 11: 362-7.

152. Kay J, Fisher JA. Control of endotracheal tube cuff pressure using a simple device. *Anesthesiology.* 1987; 66: 253

153. Gorbunov VA. Iatrogenic complications in tracheal intubation and tracheostomy. *Voen Med Zh.* 1999; 320(3): 32-4.

154. Jaber S, Amraoui J, Lefrant JY, Arich C, Cohendy R, Landreau L, et al. Clinical practice and risk factors for immediate complications of endotracheal intubation in the intensive care unit: a prospective, multiple-center study. *Crit Care Med.* 2006; 34: 2355-61.

155. Jaber S, El Kamel M, Chanques G, Sebbane M, Cazottes S, Perrigault PF, et al. Endotracheal tube cuff pressure in intensive care unit: the need for pressure monitoring. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 917-8.

156. Joshi VV, Mandavia SG, Stern L, Wiglesw FW. Acute lesion induced by endotracheal intubation: occurrence in the upper respiratory tract of newborn infants with respiratory distress syndrome. *Am J Dis Child* 1972; 124(5): 646-9.

157. Vyas D, Inweregbu K, Pittard A. Measurement of tracheal tube cuff pressure in critical care. *Anaesthesia*. 2002; 57:275-7.

158. Walz MK, Schmidt U. Tracheal lesion caused by percutaneous dilatational tracheostomy-a clinico-pathological study. *Intensive Care Med*. 1999; 25(1): 102-5.

159. Young PJ, Burchett K, Harvey I, Blunt MC. The prevention of pulmonary aspiration with control of tracheal wall pressure using a silicone cuff. *Anaesth Intensive Care*. 2000; 28: 660-5.

160. Yoneda I, Watanabe K, Hayashida S, Kanno M, Sato T. A simple method to control tracheal cuff pressure in anaesthesia and in air evacuation. *Anaesthesia*. 1999; 54: 975-80.

161. Ratnaraj J, Todorov A, McHugh T, Cheng MA, Laurysen C. Effects of decreasing endotracheal tube cuff pressures during neck retraction for anterior cervical spine surgery. *J Neurosurg*. 2002; 97(2 Suppl): 176-9.

162. Resnikoff E, Katz JA. A modified epidural syringe as an endotracheal tube cuff pressure-controlling device. *Anesth Analg*. 1990; 70: 208-11.

163. Rose L, Redl L. Survey of cuff management practices in intensive care units in Australia and New Zealand. *Am J Crit Care*. 2008; 17: 428-35.
164. Runer T, Lindberg S. Effects of nitric oxide. *Acta Otorhinolaryngol*. 1998; 107: 40-6.
165. Sanada Y, Kojima Y, Fonkalsrud EW. Injury of cilia induced by tracheal tube cuffs. *Surg Gynecol Obstet*. 1982; 154: 648-52.
166. Seegorbin RD, Van Hasselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J*. 1984; 288: 965-8.
167. Touzot-Jourde G, Stedman NL, Trim CM. The effects of two endotracheal tube cuff inflation pressures on liquid aspiration and tracheal wall damage in horses. *Vet Anaesth Analg*. 2005; 32: 23-9.
168. Turner BS, Poan LA. Tracheo bronchial trauma associated with airway management in neonates. *AACN Clin Issues* 2000; 11 (2): 283-99.
169. Ulrich-Pur H, Hrska F, Krafft P, Friehs H, Wulkersdorfer B, Kostler WJ, Rabitsch W, et al. Comparison of mucosal pressures induced by cuffs of different airway devices. *Anesthesiology*. 2006; 104: 933-8.
170. Valencia M, Ferrer M, Farre R, Navajas D, Badia JR, Nicolas JM, et al. Automatic control of tracheal tube cuff pressure in ventilated patients in semirecumbent position: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2007; 35:1543-49.

171. R Development Core Team (2009). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. URL: <http://www.R-project.com>
172. Vazel L, Potard G, Martins-Carvalho C, Le Guyader M, Marchadour N, Marianowski R. Intubación: indicaciones, técnica, vigilancia y complicaciones. EMC (Elsevier Masson SAS), Otorrinolaringología, 20-758-A-10, 2004)
173. Vukanovic S, Sidani AH, Ducommun JC, Suter P, Wettstein P. Tracheal and subglottic lesions following long-standing intubation. Aradiological and clinical study. Diagn Imaging. 1982; 51(5): 224-33.
174. Ito S, Shimohata N, Iwanaga S, Ito W, Ohba M, Mochizuki M, et al. Prevention of intubation-induced mucosal damage using a tube coated with 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer. European J of Anaesthesiol. 2012; 29: 100–104.